

Aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS VERHALTEN DER B-LYMPHOZYTEN BEI
KINDERN MIT GLOMERULOPATHIEN SICHERER ODER FRAGLICHER
IMMUNOLOGISCHER GENESE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz den Medizinischen Fach-
bereichen

vorgelegt von
Otto Schofer
aus Braunschweig

Mainz

19 76

Aus der Kinderklinik der Johannes-Gutenberg-Universität
in Mainz

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS VERHALTEN DER B-LYMPHOZYTEN BEI
KINDERN MIT GLOMERULOPATHIEN SICHERER ODER FRAGLICHER
IMMUNOLOGISCHER GENESE

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin der Johannes-
Gutenberg-Universität in Mainz den Medizinischen Fach-
bereichen

vorgelegt von
Otto Schofer
aus Braunschweig

Mainz

19 76



Fachbereichsdekan: Professor Dr. E. STRAUB

1. Gutachter: Professor Dr. E. STRAUB

2. Gutachter: Professor Dr. E.-M. LEMMEL

UNTERSUCHUNG ÜBER DAS VERHALTEN DER B-LYMPHOZYTEN BEI KINDERN MIT GLOMERULOPATHIEN SICHERER ODER FRAGLICHER IMMUNOLOGISCHER GENESE

	Seite:
A. <u>E I N L E I T U N G</u>	1
1. Grundlagen des Immunsystems	1
1.1. Zweiteilung des spezifischen Immunsystems	2
1.2. Zweiteilung des unspezifischen Immunsystems	4
2. Genese und Klinik von Glomerulonephritis bzw. Lipoidnephrose	5
2.1. Hinweise auf eine immunologische Genese von Glomerulonephritis und Lipoidnephrose	5
2.2. Zur Klinik der Glomerulonephritis	7
2.3. Zur Klinik der Lipoidnephrose	8
3. Spezielle Fragestellung	9
4. Methodische Zugänge zur Lösung der gestell- ten Aufgabe	9
B. <u>M A T E R I A L U N D M E T H O D E N</u>	14
1. Lymphozytengewinnung aus dem peripheren Blut	14
2. Materialien für die B-Zell-Markierung	15
2.1. Beschreibung der Antiseren	16
2.2. Beschreibung des verwendeten Mikroskops	16
3. Methode der B-Zell-Markierung	17
4. Mikroskopische Differenzierung	18
4.1. Morphologie der Zellpräparation	19

C. U N T E R S U C H U N G S B E F U N D E :

Normalpersonen	21
1. Gruppeneinteilung und Festlegung der Normbereiche	21
2. Bestimmung der B-Zell-Zahl	22
3. Diskussion	24

D. U N T E R S U C H U N G S B E F U N D E :

Patienten	26
1. Patienten. Gruppeneinteilung	26
2. Untersuchung des B-Lymphozyten-Prozentsatzes und der absoluten B-Lymphozyten-Zahl	28
2.1. Gegenüberstellung: Kontroll-, Glomerulonephritis- und Lipoidnephrose-Gruppe	28
2.2. Gegenüberstellung: Kontrollgruppe und Gruppen der drei verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose	32
2.3. Gegenüberstellung: Kontrollgruppe und vier Gruppen von Glomerulonephritispatienten	36
2.4. Gegenüberstellung: Kontrollgruppe- Gesamtheit der Patienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit	41
2.5. Gegenüberstellung: Kontrollgruppe- Gesamtheit der Lipoidnephrosepatienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit	45
3. Untersuchung des Verhältnisses Serum-IgG/ B-Zell-Zahl (Prozentsatz bzw. absolute Zahl)	51
3.1. Lipoidnephrose-Glomerulonephritis	52
3.2. Bei drei verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose und vier Gruppen der Glomerulonephritis	54
3.3. Unter Berücksichtigung der Glukokortikoidtherapie	56
4. Beziehung zwischen T-Zell-Funktion und B-Zell-Zahl	58
5. Bestimmung der Quotienten G/M für Serumimmunglobuline und für Ig-tragende Lymphozyten mit anschließender Gegenüberstellung	60

	Seite:
5.1. Bei drei klinischen Stadien der Lipoid-nephrose	60
5.2. Bei vier Gruppen der Glomerulonephritis	62
E. <u>D I S K U S S I O N</u>	64
F. <u>Z U S A M M E N F A S S U N G</u>	71
G. <u>A N H A N G</u> Tabellarische Auflistung der Einzelergebnisse	73
H. <u>L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S</u>	88
I. <u>L E B E N S L A U F</u>	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. E I N L E I T U N G

Ein Reihe klinisch wohldefinierter pathologischer Veränderungen wird nach heutigen Kenntnissen durch immunologische Reaktionen ausgelöst und/oder unterhalten. Eine derartige Annahme stützt sich gegebenenfalls einerseits auf morphologische Befunde an den betroffenen Organen, zum anderen auf den Nachweis schädigungstüchtiger Faktoren, die dem zellulären oder dem humoralen Immunsystem zuzuordnen sind. Die bisherigen diagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis eines immunpathologischen Mechanismus sind jedoch begrenzt. Über Ätiologie und Pathogenese der Autoimmunerkrankungen ist im einzelnen nur wenig bekannt.

Die vorliegenden Untersuchungen sind Teil eines umfassenden Versuches, mit unterschiedlichen Methoden aufzuzeigen, ob und durch welche immunologischen Auffälligkeiten die Glomerulonephritis und die Lipoidnephrose im Kindesalter charakterisiert und hinsichtlich des Verlaufs und des therapeutischen Erfolgs näher differenziert werden können. Dabei sollte in der vorliegenden Arbeit insbesondere geprüft werden, ob den unterschiedlichen Krankheitsbildern und -stadien bestimmte Verteilungsmuster der peripheren Lymphozytenpopulationen zuzuordnen sind.

1. Grundlagen des Immunsystems

Reaktionen der Abwehr des Organismus auf eindringende Fremdstoffe oder Mikroorganismen beruhen auf spezifischen und unspezifischen Mechanismen. Spezifisch bedeutet, daß die Art der Reaktion exklusiv auf spezifische antigene Determinanten ausgerichtet ist. Unter unspezifischen Abwehrmechanismen versteht man alle jene Reaktionen, die nicht exklusiv gegen spezielle antigene Determinanten erfolgen.

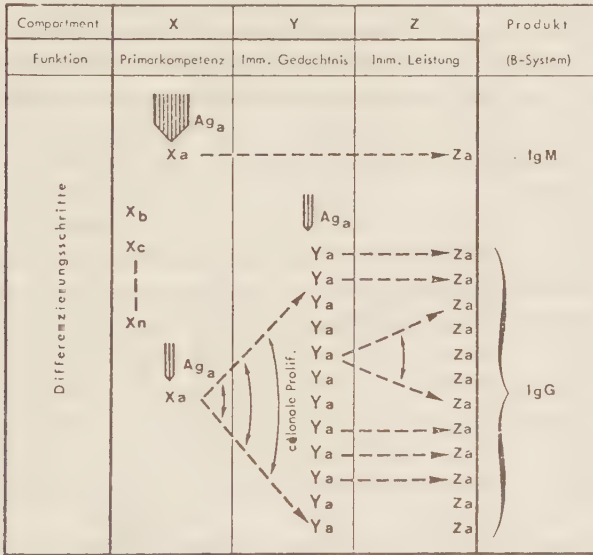
Spezifische und unspezifische Mechanismen sind jeweils weiterhin in ein humorales und ein zelluläres System zu unterteilen.

1.1 Zweiteilung des spezifischen Immunsystems

Der spezifische Immunapparat besteht aus dem T- und dem B- Zell-System. Die funktionelle Zweiteilung des spezifischen Immunsystems geht auf die zunächst am Huhn erhobenen Befunde von WARNER und SZENBERG (1962) und von COOPER und GOOD (1965) zurück. Als gemeinsamer Vorläufer für die Zellen der beiden Teile des spezifischen Immunsystems gelten die undifferenzierten pluripotenten Stammzellen, wie sie u.a. in der fetalen Leber und im Knochenmark nachzuweisen sind. Im Verlauf der Ontogenese entwickelt sich einerseits unter dem Einfluß des Thymus der Apparat der zellulären Immunität (T-System); unter dem Einfluß der Bursa Fabricii bzw. deren funktionellem Äquivalent bildet sich andererseits der Apparat der humoralen Immunität (B-System) aus. Beide Teilsysteme sind funktionell weitgehend voneinander unabhängig. Das vom Thymus geprägte "Zellular-System" (T-System) ist für Vorgänge verantwortlich, wie sie unter anderem bei der verzögerten Reaktion und bei der Transplantatabstoßung auftreten. Das vom Bursa-Äquivalent kontrollierte "Humoral-System" (B-System) ist für die Bildung der im Serum nachweisbaren Antikörper maßgebend.

Ob bei einer Immunreaktion das B-System oder das T-System angesprochen wird, hängt neben anderen, unbekannten Faktoren von der Natur des Antigens ab. Es gibt allerdings Antigene, bei denen der eigentlich "zuständige" B-Apparat erst dann optimal reagiert, wenn der T-Apparat mitwirkt (11, 37, 38). Ob es sich hierbei um ein obligates Zusammenwirken von zwei Essentialfaktoren handelt oder lediglich um einen Verstärker-Effekt, ist noch nicht eindeutig bekannt (32).

Wie die T- und B-Zellen nach antigenem Stimulus proliferieren und wie aus den primär immunkompetenten Zellen die eigentlichen Effektoren der beiden Teilsysteme entstehen, ist in Schema 1 schematisch dargestellt. Experimentell ist dieses Schema (55,57) nur für das B-System nachgewiesen; für die Proliferation im T-System sind jedoch analoge Verhältnisse anzunehmen.

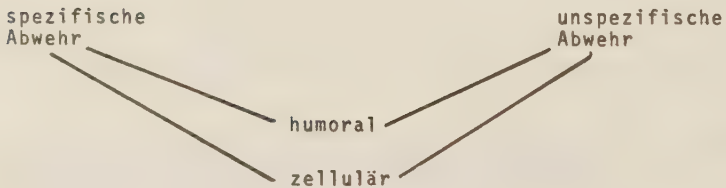


Schema 1: Schematische Darstellung der zellulären Differenzierung immunologisch kompetenter lymphoider Zellen nach Antigenbegegnung (X-Y-Z-Schema, in Modifikation nach 55 und 57). Die Stärke des antigenen Reizes auf der Ebene der primär immunkompetenten, spezifisch (Ag_a-n) reagiblen Zelle (X-Zelle) entscheidet über die weiteren Differenzierungsschritte der antigen-erkennenden Zelle: Direkte funktionelle Transformation zum Produktionsstadium (Plasmazelle = Z-Zelle) oder proliferativer Aufbau ("clonale Proliferation") eines Zellklons von "Gedächtniszellen" (Y-Zellen) mit gleicher Antigenspezifität. Diese stehen als Vervielfachung des spezifisch reagiblen Potentials für eine erneute Antigenbegegnung bereit, um sich danach wiederum in Z-Zellen zu differenzieren. Schema und Erläuterung in Anlehnung an (33).

1.2. Zweiteilung des unspezifischen Immunsystems

Auch die (spezifische Reaktionen des T- bzw. B-Systems begleitenden) immunologisch unspezifischen Faktoren sind in humorale und zelluläre Funktionsträger zu unterteilen. Zum unspezifischen zellulären System gehören insbesondere die Granulozyten, die Makrophagen und die organgebundenen zur Phagozytose fähigen Zellen des retikuloendothelialen Systems. Zum unspezifisch humoralen System sind insbesondere die Komponenten der Koplementsequenz (als Einzelkomponenten wie auch als enzymatische Sequenz), das Properdin-System und eine Reihe biochemisch noch nicht näher definierter Kinine (z.B. Leukotaxin, Migrations-Inhibitions-Faktor u.a.) zu zählen.

Insgesamt resultiert eine Immunleistung in vivo aus einem Zusammenwirken von humoralen und zellulären, und zwar jeweils spezifischen und unspezifischen Mechanismen.



Schema 2:

2. Genese und Klinik von Glomerulonephritis bzw. Lipoidnephrose.

2.1 Hinweise auf eine immunologische Genese von Glomerulonephritis und Lipoidnephrose

Es werden heute 3 verschiedene immunologische Reaktionstypen als Ursache einer Glomerulonephritis diskutiert.

- a) Effekte nephritogener Antigen-Antikörper-Komplexe an glomerulären Strukturen (Komplex-Typ)
- b) Wirkung zytotoxischer Antikörper die gegen antigene Determinanten der glomerulären Basalmembran gerichtet sind (Anti-BM-Typ)
- c) Zellvermittelte zytotoxische glomerulotrope Reaktion (zellulärer Typ)

Über 90 % aller Glomerulonephritiden gehören zum Komplex-Typ, bei dem sich präformierte Antigen-Antikörper-Komplexe in der Niere ablagern (17). Die Antigene innerhalb dieser Komplexe können aus körpereigenem Material bestehen, z.B. aus autologem Kernmaterial wie beim Lupus erythematodes disseminatus (29), oder aber exogener Natur sein. Als exogene Antigene kommen u.a. die Malaria-Antigene (36) in Frage, aber auch eine Reihe viraler Antigene (z.B. Glomerulonephritis bei Australia-Antigen positiver Hepatitis) (36).

Eine manifeste Glomerulonephritis dieses Typs entsteht aber nur dann, wenn lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe längere Zeit im Blut zirkulieren. Voraussetzung für die Bildung löslicher Immunkomplexe, die sich dann in der Niere ablagern können, ist neben der Art des Antigens ein Antigenüberschuß durch nicht-adäquate Antikörperbildung (17). Die nicht ausreichende Antikörperbildung beruht evtl. auf genetischen oder erworbenen Defekten. Die Bildung löslicher Immunkomplexe wird weiter begünstigt durch eine relativ geringe immunogene Valenz des Antigens (10) und durch die Produktion von Antikörpern mit geringer Affinität (35,67).

Der Typus der Anti-BM-Glomerulonephritis ist im Vergleich zur Komplex-Glomerulonephritis selten. Diesem Typ entspricht z.B. die Glomerulonephritis bei GOODPASTURE-Syndrom. Experimentelle Befunde lassen zwei Erklärungen für das Auftreten von spezifisch gegen die glomeruläre Basalmembran gerichteten Antikörpern denkbar erscheinen:

- a) Fragmente der Basalmembran, die normalerweise in geringen Mengen im Urin nachweisbar sind, gelangen aus einem bestimmten Grund (Entzündung, Harnstase) in das Blut und bekommen damit Kontakt mit dem Immunsystem.
- b) Es besteht Antigengemeinschaft zwischen exogenem Material und glomerulärer Basalmembran, wie man es für die nephritogenen Streptokokken annimmt.

Ob tatsächlich einer dieser beiden Mechanismen bei entsprechenden klinischen Bildern eine Rolle spielt und durch welche Primärschädigung sie gegebenenfalls ausgelöst werden, ist jedoch unbekannt.

Der zelluläre Typ der nephritogenen Immunreaktion ist nach FEDERLIN et al. (1972) eine zelluläre Aggression (T-Zellen) gegen antigene Determinanten der Basalmembran. Diagnose und klinisches Bild dieses Typs sind bisher unzureichend definiert.

Über Ätiologie und Pathogenese der Lipoidnephrose ist noch sehr wenig bekannt. Auch für diese Erkrankung ist jedoch eine durch klinische Beobachtungen und neuerdings auch durch experimentelle Ergebnisse (53) gestützte Hypothese entwickelt worden, die von einem Defekt im Immunsystem, primär im T-Zell-System, ausgeht. Klinische Beobachtungen, die diese Vermutung stützen, sind:

- a) Das Auftreten eines lipoidnephroseähnlichen Krankheitsbildes beim M. Hodgkin,

- b) durch Masern induzierte Remissionen,
- c) gute therapeutische Wirkung von Glukokortikoiden und Cyclophosphamid bei Lipoidnephrosen.

Bei allen drei zunächst scheinbar nicht in Zusammenhang stehenden Beobachtungen ist durch Erkrankung oder Therapie eine Modifikation des Immunsystems eingetreten. Während beim M. Hodgkin und der Masernerkrankung vorwiegend eine Hemmung der T-Zell-Funktionen beschrieben wurde, ist die Frage einer selektiven Beeinflussung des T- bzw. B-Systems durch Behandlung mit Steroiden oder Cyclophosphamid noch nicht sicher geklärt. Eine Störung im Zusammenwirken beider Funktionssysteme kann jedoch als Folge dieser therapeutischen Maßnahmen angenommen werden.

In diesem Sinne könnte eine Fehlregulation zwischen beiden Immunsystemen bei der Ausbildung einer Lipoidnephrose eine Rolle spielen.

2.2 Zur Klinik der Glomerulonephritis

Die verschiedenen Formen der protrahierten Glomerulonephritis lassen sich klinisch meist eindeutig von der "idiotischen" Lipoidnephrose unterscheiden. Es gibt bei diesen Erkrankungen, jedenfalls hinsichtlich der Laborbefunde, im allgemeinen keine vollständig symptomlosen Intervalle; auch in der Zeit zwischen den mehr oder weniger "akuten" Schüben besteht meist ein pathologischer Urinbefund (Proteinurie mäßigen Grades, Erythrozyturie). Ein weiterer Unterschied zur Lipoidnephrose besteht in der prinzipiellen, wenn auch klinisch nicht in jedem Falle faßbaren Progredienz einer protrahierten Glomerulonephritis.

Klinische Symptome, die zu einer Glomerulonephritis gehören, jedoch nicht permanent vorhanden sein müssen, sind: lokalisierte, meist diskrete Ödeme, mehr oder weniger ausgeprägter eventuell erst final sich entwickelnder arterieller Hochdruck, eine meist mäßige und wenig selektive Proteinurie, Hämaturie verschiedenen Ausmaßes, späterhin

eingeschränkte Clearance.

Aus dieser Charakterisierung geht hervor, daß die Glomerulonephritiden sich nicht scharf in klinische Stadien wie "akuter Schub", "Remission" usw. unterteilen lassen. Es wird deshalb in dieser Untersuchung eine Unterteilung nach dem führenden Urinbefund (proteinurischer versus hämaturischer Verlauf) vorgenommen.

2.3 Zur Klinik der Lipoidnephrose

Manifestiert sich ein nephrotisches Syndrom im Kindesalter ohne erkennbare renale oder extrarenale Primäerstörung, wird es mit dem Terminus idiopathische Lipoidnephrose belegt. Synonyme Bezeichnungen sind: minimal change lesion, kindliches nephrotisches Syndrom, genuine Nephrose.

Die Erkrankung beginnt besonders häufig zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr und heilt in aller Regel bis zum Abschluß der Pubertät spontan aus (self-limiting-disease). Knaben erkranken häufiger als Mädchen.

Im Verlauf einer Lipoidnephrose kann in klinischer Hinsicht scharf zwischen akuten Schüben (Rezidiven), die plötzlich einsetzen, unter Glukokortikoidtherapie i.a. ungefähr zwei Wochen andauern und innerhalb von wenigen Tagen wieder abklingen, und (symptomlosen) Intervallen (Remissionen) unterschieden werden. Diese Tatsache ist Voraussetzung für die in dieser Untersuchung vorgenommene Unterteilung in "Lipoidnephrose/Rezidiv", "Lipoidnephrose/Frühpphase der Remission" und "Lipoidnephrose/Vollremission".

Die obligaten Symptome, die ein Patient im "Rezidiv einer Lipoidnephrose" zeigt, sind: generalisierte und sehr ausgeprägte Ödeme, massive und selektive Proteinurie, Hypo-/Dysproteinämie, Hyperlipidämie, Lipoidurie (Malteserkreuze). Charakteristisch ist das gute Ansprechen auf die Behandlung mit Glukokortikoiden in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle. In der "Frühpphase der Remission" bilden sich die für das Rezidiv typischen Symptome wieder zurück; diese Phase ist sehr kurz, sie dauert wahrscheinlich nicht länger als

48 Stunden, wenn auch die klinischen und Laborbefunde sich nur zögernd normalisieren.

3. Spezielle Fragestellung

Aufgabe dieser Untersuchung sollte es sein, zu prüfen, ob die B-Lymphozyten, d.h. die primär immunkompetenten Zellen des humoralen Immunsystems, bei Patienten mit Glomerulonephritis bzw. mit Lipoidnephrose quantitativ verändert sind. Hierzu wurden die Werte beider Krankheitsgruppen einander und denen von gesunden Kontrollpersonen gegenübergestellt. Zum anderen wurden die beiden Patientengruppen jeweils in unterschiedliche Krankheitsstadien unterteilt und wiederum die Lymphozytenwerte der einzelnen Gruppen, der einzelnen Krankheitsstadien und der Kontrolle miteinander verglichen. Schließlich wurde der Einfluß therapeutischer Maßnahmen (Glukokortikoide) auf die zu beobachtenden Parameter untersucht.

Im Zusammenhang mit anderweitigen, außerhalb des Themas dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen, sollte festgestellt werden, ob und gegebenenfalls welche immunologischen Parameter bei den beiden Patientengruppen, den unterschiedlichen Krankheitsstadien und unter standardisierter Therapie sich gegenüber denen des Kontrollkollektivs verändern.

4. Methodische Zugänge zur Lösung der gestellten Aufgabe

Die Bearbeitung dieses Problems verlangt methodisch eine Differenzierung von T- und B-Zellen. Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Sie beruhen durchweg auf dem Nachweis bestimmter Membraneigenschaften dieser Zellen.

a) Oberflächenmorphologie

Untersuchungen mit dem Raster-Elektronenmikroskop zeigen für T-Zellen eine relativ glatte Oberfläche mit nur wenigen "fingerförmigen" zytoplasmatischen Ausstülpungen. Dem

gegenüber erscheint die Oberfläche der B-Zellen villös dadurch, daß bei ihnen diese Zytoplasmafortsätze wesentlich zahlreicher und länger sind (48,62). POLLACK et al. fanden 69 % bis 82 % Lymphozyten mit glatter Oberfläche und 20 % bis 30 % mit villöser Oberfläche.

b) Rosettenbildung

Die Bildung von Spontanrosetten mit Schafserythrozyten ohne vorherige Sensibilisierung des Lymphozytenspenders mit diesen Erythrozyten und ohne vorherige Beladung der Erythrozyten mit Antigen ist beim Menschen charakteristisch für T-Lymphozyten (20,27,31,45,54,70). Es handelt sich um eine Anlagerung der Schafserythrozyten (SRBC) an spezifische Rezeptoren der T-Zellen.

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung von Lymphozytenpopulationen wurde aufgewiesen durch die Fähigkeit einzelner Lymphozyten, mit EAC-Komplexen Rosetten zu bilden. EAC-Komplexe sind mit Erythrozyten-Antikörpern und Komplement beladene Erythrozyten. NUSSENZWEIG (1968) konnte nachweisen, daß die Anlagerung von EAC an die Lymphozyten über C3 (bzw. dessen Spaltprodukt C3b) erfolgt; er bezeichnete demzufolge die Bindungsstellen der Lymphozyten als C3-Rezeptoren. Wahrscheinlich stellen Lymphozyten mit C3-Rezeptoren B-Lymphozyten dar (30). Jedenfalls stimmt die Zahl der EAC-Komplexe bildenden Zellen gut mit der Zahl von B-Lymphozyten überein, wie sie methodisch andersartig ermittelt wurde (2,4, 25, 27).

c) Immunglobulin-Rezeptoren

Lymphozyten können aufgrund von Immunglobulin-ähnlichen Strukturen ihrer Membran (Ig-Rezeptoren) differenziert werden. Diese lassen sich mit Hilfe von spezifisch gegen sie gerichteten Antiseren nachweisen. Auf der Oberfläche von T-Lymphozyten befinden sich keine oder nur sehr vereinzelt Immunglobulin-Rezeptoren (14,47, 49,66). NOSSAL wies

allerdings 1972 mit erhöhter Antiserumkonzentration auf allen T-Zellen Ig-Determinanten nach. Er nimmt an, daß T-Zellen etwa 1/100 bis 1/400 der an B-Zellen angelagerten Antikörpermenge absorbieren.

Die Oberfläche von B-Lymphozyten ist jedenfalls regelmäßig und dicht mit Ig-Molekülen besetzt. Schon COOMBS et al. demonstrierten dies mit ihrer Mixed-Antiglobulin-Reaktion (13). 1971 zeigten quantitative Analysen von RABELLINO et al., daß ca. 50.000 bis 150.000 Immunglobulinmoleküle auf einer B-Zelle vorhanden sind. Es wurde nachgewiesen, daß die Ig-Moleküle das Produkt der Zelle sind, an deren Membran sie sitzen, und nicht etwa eine Art zytophiler Antikörper (49). Nach BOOPHALAM et al. (1972) scheinen für die Synthese der Membranimmunglobuline Ribosomen in Membrannähe verantwortlich zu sein.

Es ist mit unterschiedlichen Methoden möglich, die Anwesenheit von Immunglobulinen auf der Zellmembran nachzuweisen, und zwar direkt und indirekt.

Der direkte Nachweis besteht darin, daß die Membranimmunglobuline mit Anti-Immunglobulinantikörpern beladen und diese aufgrund eines "Markers" oder durch eine weitere Reaktion sichtbar gemacht werden.

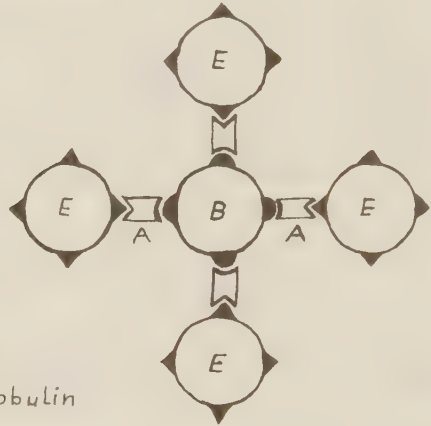
Indirekt ist der Nachweis, wenn hinzugegebene, gegen die Oberflächenimmunglobuline gerichtete Antikörper die Reaktivität der immunglobulintragenden Lymphozyten gegenüber einem Antigen blockieren.

Zu den direkten Nachweismethoden gehören die Mixed-Antiglobulin-Reaktion (13,46) sowie die direkte und indirekte Immunfluoreszenztechnik.

Die Mixed-Antiglobulin-Reaktion arbeitet mit Lymphozyten, die mit Antiimmunglobulinen beladen sind. Sichtbar gemacht wird die erste Reaktion dadurch, daß sich den Anti-Ig Erythrozyten auflagern, die vorher mit Antikörpern gegen diese Immunglobuline beladen worden sind. Der Lymphozyt ist nach erfolgter Reaktion umgeben von:

- a) seinen selbst produzierten Membranimmunglobulinen,
- b) Antiimmunglobulinen gegen die Membran-Ig und
- c) von Erythrozyten , die Antikörper gegen die unter b) genannten Anti-Ig tragen.

Schema der Mixed-Antiglobulin-Reaktion:



E – Erythrozyt

B – Lymphozyt

A – Antiimmunglobulin

COOMBS et al. hatten selbst vermutet, daß mit der von ihnen angewandten Methode wahrscheinlich ein Teil der Oberflächenimmunglobuline unmarkiert bleiben würde. Die Indikatoren für die Reaktion erscheinen zu groß, um tief und versteckt in der Membran liegende Immunglobuline zu erfassen.

Bei Verwendung von radioaktiv oder fluoreszenzoptisch markierten Antikörpern, die spezifisch gegen die Ig-Rezeptoren der Lymphozyten gerichtet sind, erscheint dieser Nachteil geringer. Tatsächlich liegt die mit diesen Methoden nachgewiesene Zahl an Ig-Rezeptor tragenden Zellen höher als die in der Mixed-Antiglobulin-Reaktion gefundene Zahl positiver Lymphozyten (54).

Die direkte und die indirekte Immunfluoreszenztechnik - nach obiger Definition beides Methoden des direkten Nachweises von Ig-Rezeptoren - unterscheiden sich folgendermaßen:

Beim indirekten Immunfluoreszenzverfahren reagieren unmarkierte Antiseren mit antigenen Determinanten der Membranimmunglobuline. Zur Sichtbarmachung werden anschl. (meist fluorescein)markierte Anti-Antikörper mit den gebundenen Antiimmunglobulinseren zur Reaktion gebracht. Es liegen dann sozusagen zwei Schichten von Antikörpermolekülen auf der Zellmembran.

Nur eine Schicht von Antikörpermolekülen befindet sich auf der Zellmembran beim direkten Immunfluoreszenzverfahren, denn hier werden von vorneherein markierte Antikörper gegen Membranimmunglobuline verwendet.

In dieser Arbeit werden mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) markierte Antiseren für die direkte Immunfluoreszenz benutzt.

B. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1. Lymphzytengewinnung aus dem peripheren Blut

Die Trennung der Lymphzyten aus dem heparinisierten Venenblut, die einer weiteren Differenzierung dieser Zellen vorangehen muß, wird nach der Methode von BÜYÜK (1968) durchgeführt. Das Prinzip besteht in einer Zentrifugation des Blutes durch eine Ficoll-Ronpacon-Gradienten mit anschließenden Reinigungsschritten. Die Ficoll-Ronpacon-Lösung ist zusammengesetzt aus 24 Teilen Ficoll 9 %ig und 10 Teilen Ronpacon 33,9 %ig. Dieses Mischungsverhältnis ergibt eine spezifische Dichte von 1,077. Das heparinisierte Blut wird im Verhältnis 1:3 mit Hanks-Medium (bzw. physiologischer NaCl-Lösung oder isotoner Ringerlösung) verdünnt. Vor Zentrifugation werden 3 ml der Ficoll-Ronpacon-Lösung in einem silikonisierten Zentrifugenröhrchen mit 10 ml Blut-Hanks-Gemisch überschichtet. Es ist darauf zu achten, daß es an der Grenzfläche zu keiner Vermischung kommt. Die Zentrifugation erfolgt bei 400 G und Zimmertemperatur; sie dauert 30 Minuten. Es bildet sich über dem Ficoll-Ronpacon-Gradienten und unter dem Hanks-Medium-Blutplasma Gradienten ein Gradient in Form einer schmalen scharf begrenzten und milchig aussehenden Schicht, die zu über 95 % aus Lymphzyten besteht. Neben einer geringen Bemischung von Granulozyten und Monozyten enthält dieser Gradient auch eine geringe Zahl von Thrombozyten. Miteiner Pasteurpipette wird der Lymphzytengradient vorsichtig und möglichst vollständig abgesaugt. Anschließend werden die Lymphozyten zweimal in je ca. 5 ml Hanks-Medium gewaschen und zentrifugiert (15 Minuten bei Zimmertemperatur und 180 - 200 G). Durch die beiden Reinigungsschritte wird mit den Lymphozyten abgesaugte Ficoll-Ronpacon-Lösung ausverdünnt und der größte Teil der Thrombozyten eliminiert.

Die Ausbeute der Methode beträgt bei 20 ml Blut von gesunden Spendern etwa 30 - 32 Millionen Lymphozyten. Die Vitalfärbung mit Trypanblau weist zu 99 % lebende Zellen nach. (Genaue Materialangabe für die Lymphozytentrennung BÜYÜM 1968 und REITZ 1974).

2. Materialien für die B-Zell-Markierung

Für die B-Zell-Markierung werden folgende Materialien benötigt:

- 15 ml-Zentrifugenröhrchen, silikonisiert;
- 2-25 ml Pipetten, graduert und auf Auslauf geeicht;
- Pasteurpipetten;
- Eppendorf-Pipetten (25 und 1000, μ l);
- Eppendorf-Pipettenspitzen;
- Eppendorf-Zentrifugengefäße;
- Pelaeusball;
- Eisbehälter;
- Objektträger;
- Deckgläser, 16 x 18 mm;
- Isotone Ringerlösung;
- Glycerin;
- Antiseren: Anti- Human (IgG+ IgA+ IgM),
 - Anti- Human IgG,
 - Anti- Human IgA,
 - Anti- Human IgM,
 - Anti- Human IgE;

2.1 Beschreibung der Antiseren

Es werden Antiseren gegen humane Immunglobuline der Firma Behring (Marburg) verwendet. Im einzelnen standen zur Verfügung:

- a) Anti-Human (IgG+ IgA+ IgM) H- und L-Ketten von der Ziege;
- b) Anti-Human IgG (γ -Kette) vom Kaninchen;
- c) Anti-Human IgA (α -Kette) vom Kaninchen;
- d) Anti-Human IgM (μ -Kette) vom Kaninchen.

Nach Angabe des Herstellers werden alle Antiseren hergestellt durch Isolierung der Globulinfraktion, Konjugation mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) (ein Verhältnis von Globulin/FITC ist vom Hersteller nicht angegeben) und Reinigung durch Gelchromatographie. Die markierten und gereinigten Antikörperglobuline werden lyophil getrocknet.

Vor Verwendung wird das Lyophilisat der Antiseren (IgG+ IgA+ IgM), IgA und IgM durch Zugabe von 0,7 ml Aqua dest., des Antiserums IgG durch Zugabe von 1,0 ml Aqua dest. gelöst. Die Antiseren werden zur besseren Lösung für ca. 5 Minuten in einem Gefäß mit Wasser von etwa 35°C belassen. Die gelösten Antiseren werden vor Verwendung in ein Eppendorf-Gefäß überführt und 2 Minuten bei 16.000 G zentrifugiert, um evtl. Verunreinigungen bzw. Aggregate zur Sedimentation zu bringen. Mit Ausnahme eines kleinen Restes am Boden wird anschl. das ganze Serum in ein zweites Eppendorf-Gefäß dekantiert.

2.2 Beschreibung des verwendeten Mikroskops

Zur Differenzierung der markierten und unmarkierten Zellen kommt das Leitz-Mikroskop Orthoplan mit Auflicht-Fluoreszenz und Durchlicht-Phasenkontrast zur Anwendung. Auflicht-Fluoreszenz wird mit dem Illuminator nach PLOEM erreicht.

Dieser setzt sich aus Quecksilber-Höchstdrucklampe, Erregerfilter Blau BG 38, Teilerspiegel TK 495, F0-Sperrfilter K495 und Selektionsfilter K 530 oder K 510 zusammen.

Die Einrichtung für Durchlicht-Phasenkontrast nach ZERNICKE besteht aus einem Phasenkontrast-Kondensor mit Ringblendenrevolver, bei dem jede Ringblende zu einem Phasenkontrast-NPI-Objektiv gehört. Für die vorliegenden Untersuchungen wurden das Phasenkontrast-NPI-Objektiv 40/o.65 und die Ringblende 2 am Kondensor kombiniert.

Das benutzte Okular war ein Periplan GW mit 10-facher Vergrößerung.

Für die photographische Dokumentation des mikroskopischen Bildes stand die vollautomatische Mikroskopkamera Orthomat zur Verfügung.

3. Methode der B-Zell-Markierung

Die im Ficoll-Gradienten gewonnenen Lymphozyten werden in der Neubauer-Kammer nach konventioneller Methode ausgezählt. Eine Suspension mit einer Million Lymphozyten wird in silikonisierte Glas-Zentrifugenröhrchen (ca. 10 ml) überführt. Dieser Versuchsansatz ergibt nach Objektträgerpräparation einen gut auszählenden Zellrasen.

Die Röhrchen werden 10 Minuten bei 175 G und 4°C zentrifugiert. Danach wird der Überstand abpipettiert.

Die sedimentierten Zellen werden in 25 µl des jeweiligen Antiserums suspendiert und anschließend 30 Minuten bei 4°C inkubiert.

Es folgt zweimaliges Auswaschen des nicht spezifisch gebundenen Antiserums:

5 ml isotone Ringerlösung werden zum Versuchsansatz zugegeben, dann wird 10 Minuten bei 175 G und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird mittels Wasserstrahlpumpe bis auf 1 ml abgesaugt.

Der zweite Reinigungsschritt entspricht dem ersten; allerdings wird der Überstand nach Zentrifugation mit einer Pasteurpipette soweit entfernt, daß nurmehr genügend Flüssigkeit bleibt, um die Zellen in konzentrierter Suspension aus dem Zentrifugenröhrchen auf einen gesäuberten Objektträger bringen zu können.

Die Suspension wird vorsichtig auf dem Objektträger verteilt, um eine mechanische Zerstörung der Lymphozyten zu vermeiden. Nachdem die Flüssigkeit am Rande etwas eingetrocknet ist, wird das Präparat mit 3 Tropfen Glycerin und drei Deckgläschen abgedeckt.

Die Differenzierung unter dem Mikroskop braucht nicht sofort nach der Präparation vorgenommen zu werden, denn die Präparate können im Dunkeln mehrere Tage aufbewahrt werden (positive und negative Zellen konnten bei einem aufgehobenen Präparat noch 3 Wochen später eindeutig differenziert werden; der Prozentsatz der positiven Zellen entsprach demjenigen am Tag der Präparation).

In allen Versuchsansätzen wird in der beschriebenen Weise mit Anti-Human (IgG+ IgA+ IgM) inkubiert. Ist die Menge des abgenommenen Blutes und somit die Zahl der bei der Trennung gewonnenen Lymphozyten ausreichend, wird eine weitere Differenzierung der immunglobulintragenden Zellen in die Gruppen IgG-tragende, IgA-tragende, IgM-tragende und - bei Allergieverdacht oder gesicherter Allergie - IgE-tragende Zellen angestrebt. Dies geschah unter entsprechender Verwendung von Anti IgG, IgA, IgM bzw IgE.

4. Mikroskopische Differenzierung

Bei 400-facher Vergrößerung sind bei dem oben beschriebenen Versuchsansatz, d.h. bei einer Million Zellen / Objektträger, ungefähr 100 - 150 Zellen auszumachen. Es werden diejenigen Zellen gezählt und differenziert, die sich in einer zentralen Rechteckmarkierung des Blickfeldes befinden (etwa 30 - 60 Zellen). Ihre Zahl hat sich als noch

überschaubar erwiesen und ist gleichzeitig ausreichend, um in jedem Blickfeld positive und negative Zellen miteinander vergleichen zu können.

Es werden pro Objektträger 500 Lymphozyten ausgezählt; von diesen wird der Prozentsatz positiver Zellen bestimmt. Zur Kontrolle werden, sofern genügend Zellen vorhanden sind, vom gleichen Testansatz parallel zwei Objektträger vorbereitet, je 500 Lymphozyten ausgezählt und die erhaltenen Werte gemittelt. Eine weitere Kontrolle der Befunde besteht in der Gegenüberstellung der Ergebnisse, die bei der Bestimmung der einzelnen Immunglobulinklassen gewonnen werden; die Summe der IgG-, IgA- und der IgM-tragenden Zellen sollte der Zahl der mit Anti-Human (IgG+ IgA+ IgM) angefärbten Zellen entsprechen. Eine weitere Kontrolle ergibt sich mit der Gegenzählung durch einen Zweituntersucher. Insgesamt werteten 6 verschiedene Untersucher die Präparate aus; sie gelangten nach Einarbeitung auf vergleichbare Ergebnisse.

4.1 Morphologie der Zellpräparation

Charakteristika fluoreszenzoptisch immunglobulinpositiver Zellen sind:

- a) mehr als 2 bis 3 scharf begrenzte Spots in der Membran (27,47,72);
- b) sichelförmige granulär-diffuse oder segmentförmige Membranfluoreszenzen (27);
- c) kappen- oder ringförmiger, scharf begrenzter Fluoreszenzsaum (2, 25, 50);
- d) granulärer, unregelmäßiger, kappen- oder ringförmiger Fluoreszenzsaum (20).

In jedem Präparat sind bis zu einem gewissen Prozentsatz unspezifische Fluoreszenzen vorhanden. Sie entsprechen hauptsächlich fluoreszeierenden Verunreinigungen (Zelltrümmer, Staubteilchen usw.), fluoreszeierenden avitalen Zellen und unspezifisch an Zellen angelagerter Fluoreszenz.

Die Unterscheidung spezifisch fluoreszeierender Zellen von fluoreszeierenden Verunreinigungen ist nicht schwierig. Die Verunreinigungen lassen meist eine reguläre Zellform vermissen und wirken als " Kondensationskerne", an die sich sehr intensiv fluoreszeierende Antiserumagglomerate unregelmäßig anlagern.

Einfach ist auch die Abgrenzung unspezifischer Fluoreszenz toter Zellen von der spezifischen Färbung lebender Zellen. Abgestorbene Zellen leuchten schwächer und auffallend homogener als ganze Zellen und niemals membranbetont (siehe auch HUBER et al., 1972).

Die Unterscheidung zwischen spezifisch fluoreszeierenden Zellen und unspezifisch an Zellen angelagerten Antiserum-Molekülen ist vergleichsweise schwieriger. Zumeist zeigen letztere jedoch deutliche Abweichungen von positiven Zellen durch stärkere Leuchtintensität und hinsichtlich der Größe der an einer Stelle der Membran angelagerten Partikel. Am häufigsten sind Anlagerungen, die unregelmäßig geformt und größer als spezifische Granula sind, intensiv leuchten und mit dem größten Teil ihres Volumens von der Membran wegweisen.

Trotz dieser Definition und Einteilung bleibt in jedem Präparat eine kleine Anzahl von Zellen, die von den Untersuchern unterschiedlich als positiv oder negativ eingeordnet wird. Die Methode erscheint insgesamt jedoch geeignet, die absolute Zahl der B-Zellen bzw. deren Prozentsatz im peripheren Blut mit genügender Genauigkeit festzulegen. Sie wurde im Rahmen der vorliegenden und thematisch benachbarten Fragestellungen im selben Labor bei ca. 500 Patienten angewendet.

C. U N T E R S U C H U N G S B E F U N D E : Normalpersonen

1. Gruppeneinteilung und Festlegung der Normbereiche

Mit der oben beschriebenen Methode wurde der Prozentsatz der B-Lymphozyten im peripheren Blut von 25 Normalpersonen bestimmt. Da das im Experimentalteil zu untersuchende Patientenkollektiv sich aus Kindern zusammensetzt, wurde bei Erstellung der Normbereiche gleichzeitig untersucht, ob eine Abhängigkeit zwischen Alter und Prozentsatz der B-Zellen besteht. Zu diesem Zweck wurde die Kontrollgruppe von 25 Personen zusammengestellt aus:

- a) 7 Kindern bis zu einem Alter von 6 Jahren,
- b) 9 Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren und
- c) 9 Erwachsenen.

Die Ergebnisse stimmen in ihren Mittelwerten überein und weisen recht kleine Standardabweichungen auf.

Gruppe	Antiserum	n	Mittelw.	St. Abw.
Kinder bis zum 6. Lebensjahr	(IgG,A,M)	7	20,2 %	3,6
	IgG	5	14,7 %	3,0
	IgA	7	4,7 %	1,8
	IgM	7	4,4 %	1,8
Kinder zwischen 6. u. 12 Jahren	(IgG,A,M)	9	19,5 %	3,5
	IgG	2	15,3 %	3,3
	IgA	7	4,9 %	2,7
	IgM	7	2,3 %	1,7
Erwachsene (max. 40. Jahre)	(IgG,A,M)	9	19,6 %	3,3
	IgG	5	13,9 %	3,4
	IgA	5	6,6 %	2,9
	IgM	5	2,8 %	0,9

Tab. 1: Mittelwert + Standardabweichung des Prozentsatzes an B-Lymphozyten im peripheren Blut bei Normalpersonen verschiedenen Alters.

Da die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Altersgruppen der Kontrollpersonen keine wesentlichen Unterschiede zeigen, können zunächst alle Kinder, sodann alle Kontrollpersonen zu je einer Gruppe zusammengefaßt werden.

Gruppe	Antiserum	Fallz.	Mittelw.	St.Abw.
Kinder zwischen 2 und 12 Jahren	(IgG,A,M)	16	19,8 %	3,5
	IgG	7	14,9 %	2,8
	IgA	15	4,8 %	2,3
	IgM	14	3,4 %	2,0
Kinder und Erwachsene	(IgG,A,M)	25	19,7 %	3,0
	IgG	12	14,5 %	2,9
	IgA	20	5,2 %	2,5
	IgM	19	3,3 %	1,8

Tab. 2: Zusammenfassende Tabelle über Mittelwert + Standardabweichung des Prozentsatzes an B-Lymphozyten im peripheren Blut von Kindern bzw. Kindern und Erwachsenen zusammen.

2. Bestimmung der B-Zellzahl

Aus arbeitstechnischen Gründen war es nicht möglich, für jede Kontrollperson gleichzeitig mit der Untersuchung des B-Zellsystems ein Differentialblutbild einschließlich der absoluten Lymphozytenzahl im peripheren Blut zu erstellen. Um dennoch zumindest einen Anhalt für die absolute B-Lymphozytenzahl im peripheren Blut von Normalpersonen zu bekommen, wurden nachträglich die Lymphozytenzahlen von 13 gesunden Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren bestimmt und Mittelwert und Standardabweichung dieses Kollektivs ermittelt. Hier mußte das Alter der Kontrollpersonen mit dem Alter der zu

untersuchenden Patienten ungefähr übereinstimmen, da für die Blut-Lymphozytenzahl eine Altersabhängigkeit bekannt ist.

Aus den damit für die Normalpersonen zur Verfügung stehenden Mittelwerten der Lymphozyten einerseits und des Prozentsatzes der B-Lymphozyten andererseits wird ein "Normmittelwert" für die absolute Zahl an B-Zellen festgelegt.

Die Heranziehung eines zweiten aus anderen Individuen zusammengesetzten Kollektivs von Normalpersonen ist statistisch allerdings nicht unproblematisch und der so erhaltene "Mittelwert" deshalb nur als Orientierung, nicht aber als absolut feststehender Wert zu betrachten. Der unter diesem Vorbehalt zu betrachtende Wert für die absolute B-Lymphozytenzahl sowie der Mittelwert und die Standardabweichung für die Gesamtzahl zirkulierender Lymphozyten sind den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen.

Die Gesamtzahl der zirkulierenden Lymphozyten wurde über die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild bestimmt.

Gruppe:	n	Mittelwert	Standardabweichung
Kinder vom 3. - 12. Lebensjahr	13	3272	± 766

Tab. 3: Mittelwert + Standardabweichung der zirkulierenden Lymphozyten bei 13 gesunden Kindern.

Gruppe	Antiserum	Mittelwert
	(IgG+IgA+IgM)	645
Kinder vom 3. bis 12. Lebensjahr	IgG	470
	IgA	170
	IgM	107

Tab. 4: Absolute B-Lymphozytenzahl, sowie absolute Zahl der IgG, IgA bzw. IgM-tragenden B-Zellen im Blut von gesunden Kindern

Hinsichtlich der folgenden Ergebnisse und ihrer Bewertung ist zu beachten, daß sich nicht nur Normwerte für die prozentualen und absoluten Zahlen der B-Lymphozyten angeben lassen, sondern daß die einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen normalerweise ebenfalls in einem bestimmten quantitativen Verhältnis zueinander stehen.

3. Diskussion

Andere Autoren gelangten zu vergleichbaren Ergebnissen mit gleicher oder ähnlicher Methode. PAPAMICHAIL et al. (1971) z.B. geben für normale Erwachsene im Mittel 16 % IgG-tragende B-Lymphozyten, 7 % IgM-tragende und 6 % IgA-tragende Zellen an. Im Nabelvenenblut lagen die Werte dieser Autoren nur geringfügig höher (IgG 19 %) (44). Auch FRÖLAND und NATWIG (1971) wiesen darauf hin, daß der Prozentsatz an B-Zellen bei Kindern und Erwachsenen differieren kann. P. MOSCATELLI et al. untersuchten die Altersabhängigkeit des Prozentsatzes der B-Lymphozyten bei Kindern. Sie fanden im Nabelvenenblut Neugeborener 23,9 % B-Zellen, bei 2 bis 5 Tage alten Säuglingen 30,7 % im Alter von 6 bis 18 Monaten 10,6 % und bei Kindern im Alter von 1 bis 8 Jahren 25,3 % (40).

Es scheint also auch nach diesen Ergebnissen zuzutreffen, daß der mittlere Prozentsatz der B-Lymphozyten mit Ausnahme einer kurzen Zeit unmittelbar nach der Geburt durch alle Altersgruppen bis zum erwachsenen Individuum hin nur geringe Unterschiede aufweist.

Den hohen Prozentsatz der B-Lymphozyten in den ersten Tagen post partum erklären MOSCATELLI et al. mit einer starken Antigenexposition und einem entsprechenden Stimulus auf das Immunsystem des Neugeborenen. Ihrer Meinung nach ist auch beim Feten das Immunsystem durchaus reagibel; die mangelnde Antikörperbildung intra uterinum führen sie auf den fehlenden oder nur geringen antigenen Stimulus zurück.

Bei dieser Behauptung stützen sie sich auf VAN FURTH et al., die eine allerdings geringe IgG- und IgM-Produktion in der Milz des Feten schon in der 20. Schwangerschaftswoche sichern konnten (64).

Die Autoren erklären die passagere Hypogammaglobulinämie der ersten Lebensmonate als relative Hypoplasie des B-abhängigen Systems. In dieser Phase sind nicht nur die Serumimmunglobulinspiegel vermindert, sondern prozentual auch die B-Zellen.

D. U N T E R S U C H U N G S B E F U N D E : Patienten

1. Patienten. Gruppeneinteilung

Es wurden insgesamt 66 Patienten untersucht, die alle an einer Glomerulopathie leiden. Sie werden zum Zwecke der Analyse nach klinischen Gesichtspunkten in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppen	Gruppenumfang
1. Lipoidnephrose	28
1.1 Rezidiv	7
1.2 Frühphase der Remission	10
1.3 Vollremission	10
2. Glomerulonephritis im engeren Sinne	38
2.1 protrahierte Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie	11
2.2 protrahierte Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie	7
2.3 protrahierte Glomerulonephritis mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie	11
2.4 Glomerulonephritis in klinischer Remission	9

In die Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv" fallen die Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Proteinurie von mehr als 1% Esbach aufweisen. Patienten, die in Gruppe 1.2 (Lipoidnephrose/Frühphase der Remission) eingeordnet werden, zeigen entweder eine Proteinurie von weniger als 1 % Esbach oder keine Proteinurie, und ihr letztes Rezidiv liegt nicht länger als 4 Wochen zurück. Der Gruppe 1.3 (Lipoidnephrose/

Vollremission) gehören die Patienten an, die eiweißfreien Urin ausscheiden und deren letztes Rezidiv vor mehr als 1 Monat abgeklungen ist.

Um deutlich zu machen, welche pathohistologischen Veränderungen den hier untersuchten klinischen Krankheitsbildern zugrunde liegen, soll gezeigt werden, an welcher Stelle einer pathohistologischen Systematik der Glomerulopathie (60) die Krankheitsbilder einzuordnen sind.

- | | |
|-------|---|
| 1. | Diffuse Glomerulonephritiden/-pathien |
| 1.1 | Nekrotisierende GN (rasch progressiv) |
| 1.2 | Exsudative bzw. exsudativ-proliferative GN |
| 1.3 | Proliferative GN |
| 1.3.1 | Intra- und extrakapillär-proliferative GN (rasch progressiv) |
| 1.3.2 | Mesangial- (bzw. endokapillär-) proliferative GN |
| 1.3.3 | Membrano-proliferative und lobuläre GN |
| 1.3.4 | Proliferativ-sklerosierende GN |
| 1.4 | (Peri-) Membranöse GN |
| 1.5 | Minimalveränderungen / Minimalglomerulitis |
| 2. | Fokal-Segmental-betonte Glomerulonephritiden/-pathien |
| 2.1 | Proliferative Form |
| 2.1.1 | Fokal-Segmental-proliferative GN |
| 2.1.2 | Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten als eine Erscheinungsform neben anderen |
| 2.2 | Sklerosierende Form |
| 2.2.1 | Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulopathi (-nephritis) |
| 2.2.2 | Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten |

Pathohistologische Systematik der Glomerulopathien des entzündlichen Formenkreises (60).

Nach dieser Systematik gehören alle untersuchten Glomerulonephritiden im engeren Sinne in die Gruppe 1.3.2, d.h. zu den mesangial- (bzw. endokapillär-) proliferativen GN, während die Lipoidnephrose identisch mit den Minimalveränderungen (1.5 dieser Systematik) ist.

Das führende histologische Kennzeichen der mesangial-proliferativen GN ist die Verbreiterung des Mesangiums mit Zell- und wechselnd starker Matrixvermehrung bei lange Zeit zarten Kapillarschlingen. Die Proliferation kann große Teile des endokapillären Raumes einnehmen.

2. Untersuchung des B-Lymphozyten-Prozentsatzes und der absoluten B-Lymphozyten-Zahl.

Zur quantitativen Bestimmung der B-Zellen des peripheren Blutes werden der prozentuale Anteil aller B-Lymphozyten sowie der prozentuale Anteil der Subpopulationen (IgG tragende, IgA tragende und IgM tragende Lymphozyten) ermittelt. Aufgrund der Lymphozytenzahl im peripheren Blut läßt sich die Umrechnung in die absolute Zahl aller B-Zellen und ihrer oben genannten Subpopulationen durchführen.

In den Abschnitten 2.1 bis 2.5 werden die für die verschiedenen Patientengruppen gefundenen Zahlen gegenübergestellt.

2.1 Gegenüberstellung: Kontroll-, Glomerulonephritis- und Lipoidnephrose-Gruppe.

Für den Prozentsatz der (gesamten) B-Zellen liegt der Mittelwert beider Patientengruppen im Bereich des Mittelwertes des Kontrollkollektivs (Abb. 1.1). Es fällt lediglich auf, daß die Werte der an Lipoidnephrose oder Glomerulonephritis leidenden Patienten stärker streuen als die Werte der Kontrollpersonen; die Standardabweichung ist wesentlich größer.

Die Unterschiede der Streuungen zwischen Normalpersonen einerseits und Patienten mit einer Glomerulonephritis oder mit einer Lipoidnephrose andererseits ließen sich statistisch nachweisen ($p < 0,01$) (F-Test).

Die absoluten Zahlen der (gesamten) B-Lymphozyten liegen für beide Patientengruppen um mindestens 200 Zellen unter dem "Normmittel". Dies besagt, daß Patienten mit einer Lipoidnephrose oder einer Glomerulonephritis nur 2/3 der normalen Zahl an B-Zellen im peripheren Blut aufweisen.

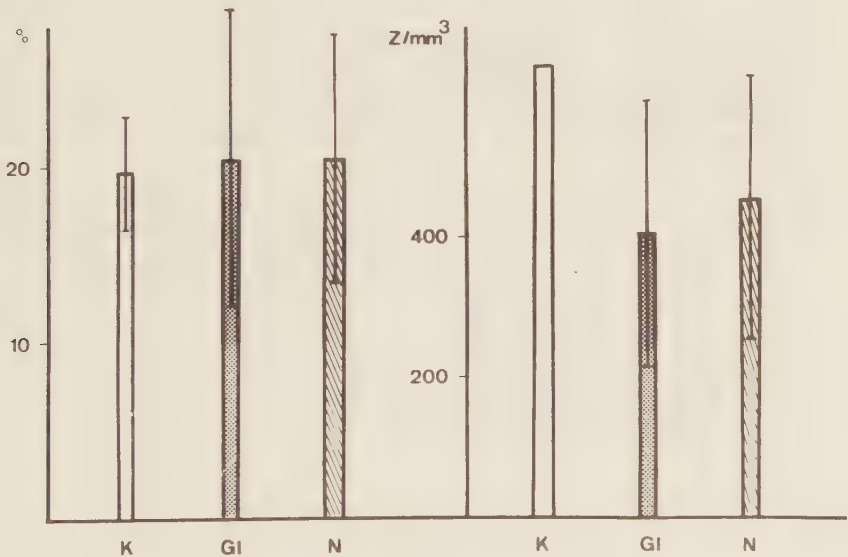


Abb. 1.1: Gegenüberstellung von Kontroll-, Glomerulonephritis- und Lipoidnephrose-Gruppe.
Linker Teil der Abb.: Prozentsatz der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
Rechter Teil der Abb.: Absolute Zahl aller B-Lymphozyten im peripheren Blut.
K = Kontrollgruppe; Gl = Glomerulonephritis;
N = Lipoidnephrose.
Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Betrachtet man den Prozentsatz der IgG-, IgA- und IgM-tragenden B-Zellen, fällt auch hier wieder die größere Streuung der Werte bei Glomerulopathie auf. Statistisch nachweisbar ist der Unterschied zum Kontrollkollektiv für die IgG-tragenden Zellen bei der Lipoidnephrose und für die IgM-tragenden Zellen bei Glomerulonephritis ($p < 0,01$). Statistisch auffällig größer ($p < 0,05$) ist die Steuung bezüglich der IgG-tragenden und IgA-tragenden Lymphozyten bei den Glomerulonephritiden.

Außerdem kann festgestellt werden, daß bei der Glomerulonephritiden die Relation: IgG-tragende Zellen/ IgA-tragende Zellen zugunsten der IgA-tragenden Zellen verschoben ist. Diese Verschiebung ist statistisch gesichert ($p < 0,01$).

Bei Auftragung der absoluten Zahlen der einzelnen B-Zell-Subpopulationen zeigt sich eine analoge, statistisch signifikante Verschiebung (IgG/IgA) sowohl prozentual als auch absolut.

Dagegen erscheinen die einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen der Gruppe "Lipoidnephrose" ziemlich gleichmäßig vermindert, ohne daß sich an der Relation IgG, IgA und IgM zueinander etwas geändert hat.

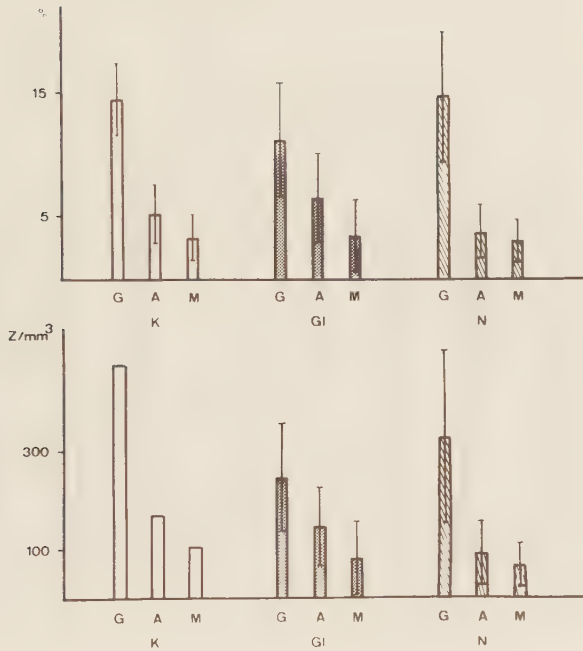


Abb. 1.2: Gegenüberstellung von Kontroll-Glomerulonephritis- und Lipoidnephrose-Gruppe.
 Oben: Prozentsätze der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Unten: Absolute Zahl der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; GI = Glomerulonephritis; N = Lipoidnephrose; G = IgG-tragende B-Lymphozyten; A = IgA-tragende B-Lymphozyten; M = IgM-tragende B-Lymphozyten.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

2.2 Gegenüberstellung: Kontrollgruppe und Gruppen der 3 verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose (sh. Schema Seite 26).

Vergleicht man die oben genannten 3 verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose untereinander und mit der Kontrollgruppe, so ergeben sich für den Mittelwert des Gesamt-B-Zell-Prozentsatzes bei allen 3 Gruppen nur geringe Schwankungen um den Mittelwert der Kontrollgruppe. Die deutlich größeren Standardabweichungen der Gruppen "Lipoidnephrose/Frühphase der Remission" und "Lipoidnephrose/Vollremission" sind Ausdruck einer deutlich stärkeren Inhomogenität der Ergebnisse gegenüber dem Normalkollektiv. Dieser Unterschied in der Streuung gegenüber der Norm ist für die Gruppe "Lipoidnephrose/Frühphase der Remission" statistisch signifikant ($p < 0,01$), für die Gruppe "Lipoidnephrose/Vollremission" statistisch auffällig ($p < 0,05$). Die Patientengruppe, die "akut krank" ist (Lipoidnephrose/Rezidiv), zeigt bemerkenswerterweise die geringsten Veränderungen gegenüber der Norm. Die Mittelwerte der absoluten B-Zell-Zahlen, gebildet für die oben genannten Gruppen, unterscheiden sich untereinander kaum, liegen jedoch um 200 und mehr Zellen unter dem " Normmittel". Es fällt auf, daß die Gruppe "Rezidiv" die größte Standardabweichung aufweist.

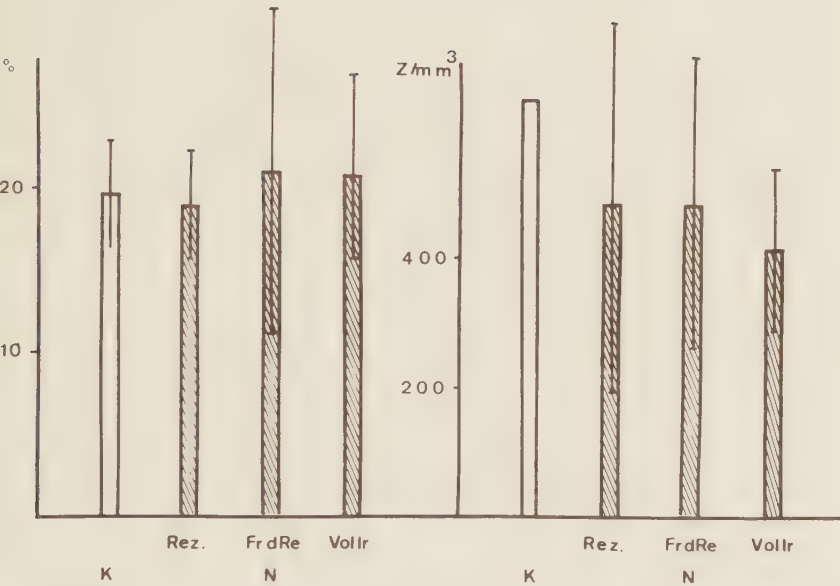


Abb. 2.1: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und den drei Gruppen der verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose.
 Links: Prozentsatz der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Rechts: Absolute Zahl aller B-Lymphozyten im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; N = Lipoidnephrose; Rez = Rezidiv; Fr d Re = Frühphase der Remission; Vollr = Vollremission.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Differenziert man auch in dieser Gegenüberstellung den B-Zell-Anteil in IgG-, IgA- und IgM-tragende Lymphozyten, zeigt die prozentuale Verteilung der Untergruppen übereinstimmend mit dem Gesamt-B-Prozentsatz wiederum die geringsten Abweichungen von der Norm in der Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv". Diese Feststellung bezieht sich auf die Mittelwerte, die Standardabweichungen und die Relationen der einzelnen Subpopulationen zueinander. Auch die entsprechenden Befunde der Gruppen "Lipoidnephrose/Frühphase der Remission" und "Lipoidnephrose/Vollremission" liegen im Normbereich. Lediglich für die IgG-tragenden B-Lymphozyten der Gruppe "Lipoidnephrose/Frühphase der Remission" ergibt sich eine statistisch auffällig größere Standardabweichung als für die IgG-tragenden Zellen bei Normalpersonen.

Aus der Abb. 2.1 geht hervor, daß die absolute Zahl der B-Zellen um mindestens 200 gegenüber der Norm vermindert ist. In Abb. 2.2 ist nun weiterhin zu erkennen, daß die Verminderung alle Subpopulationen betrifft, wenn auch nicht gleichmäßig. Es ist als Besonderheit zu vermerken, daß in der Gruppe "Lipoidnephrose/Frühphase der Remission" sowohl prozentual als auch absolut weniger IgA-tragende Zellen als IgM-tragende Zellen gefunden werden.

Für die Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv" muß auf eine Darstellung der Absolutwerte verzichtet werden, da die Fallzahl zu klein ist (für einige Untersuchungen fehlen die Lymphozytenzahlen).

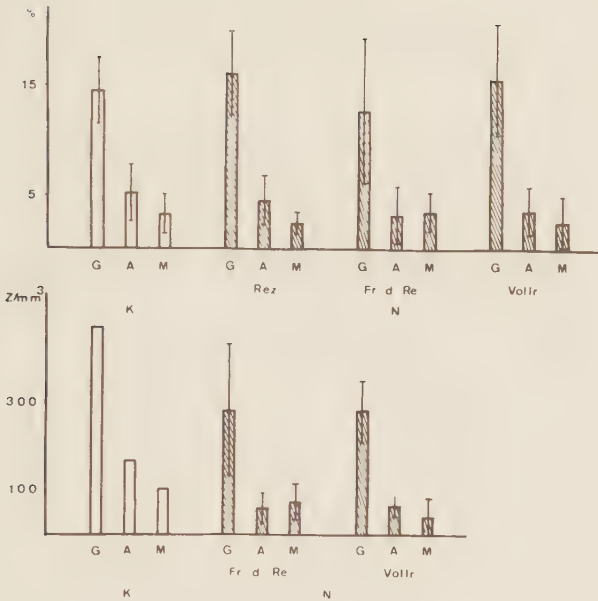


Abb. 2.2: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und den drei Gruppen der verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose.
 Oben: Prozentsätze der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Unten: Absolute Zahl der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; N = Lipoidnephrose; Rez = Rezidiv; Fr d Re = Frühphase der Remission; Vollr = Vollremission; G = IgG-tragende B-Lymphozyten; A = IgA-tragende B-Lymphozyten; M = IgM-tragende B-Lymphozyten. Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

2.3 Gegenüberstellung: Kontrollgruppe und vier Gruppen von Glomerulonephritispatienten

Die folgenden beiden Darstellungen beziehen sich auf 4 Gruppen, die nach klinischen und histopathologischen Kriterien aus dem Patientenkollektiv der Glomerulonephritiden gebildet wurden.

Der mittlere prozentuale Anteil von B-Zellen liegt für die Kontrollgruppe bei 19,7 %, für "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie" bei 18,5 %, für "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" bei 23,7 %, für "Glomerulonephritis mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie" bei 17,7 % und für " Glomerulonephritis in klinischer Remission" bei 23,0 %. Die Werte schwanken somit um den Mittelwert der Kontrollgruppe, ohne von diesem signifikant abzuweichen. Betrachtet man aber die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Gruppen, so ergeben sich z.T. (z.B. zwischen "Glomerulonephritis mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie" und "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie") recht deutliche Unterschiede.

Gegenüber der Kontrollgruppe eine statistisch auffällig größere Streuung der Ergebnisse ($p < 0,05$) weist die Gruppe "Glomerulonephritis mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie" auf. Für die Gruppen "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" und " Glomerulonephritis in klinischer Remission" ist die Streuung der Ergebnisse statistisch signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$).

Die Mittelwerte der absoluten B-Lymphozytenzahlen liegen vor allem für die Gruppen " Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie" und "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" deutlich unterhalb der Norm. Die erniedrigte absolute B-Zellzahl für "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie" muß bei normalem B-Prozentsatz (18,7 %) über eine alle Lymphozytenpopulationen gleichmäßig betreffende

Lymphopenie (2060 L/mm^3) erklärt werden. Auch in der Gruppe "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" liegt eine Lymphopenie vor (1840 L/mm^3); aufgrund des leicht erhöhten prozentualen Anteils der B-Zellen in dieser Gruppe muß jedoch eine vorwiegende Verarmung an Nicht-B-Zellen angenommen werden.

Der gegenüber den anderen Gruppen sehr hohe Mittelwert der absoluten B-Zellzahl und die sehr große Standardabweichung in der Gruppe "Glomerulonephritis in klinischer Remission" sind durch einen extrem hohen Einzelwert ($1510 \text{ B-Zellen/mm}^3$) verursacht. Aber auch ohne Berücksichtigung dieses Extremwertes läge der Mittelwert dieser Gruppe näher an der Norm als die Mittelwerte der übrigen Gruppen.

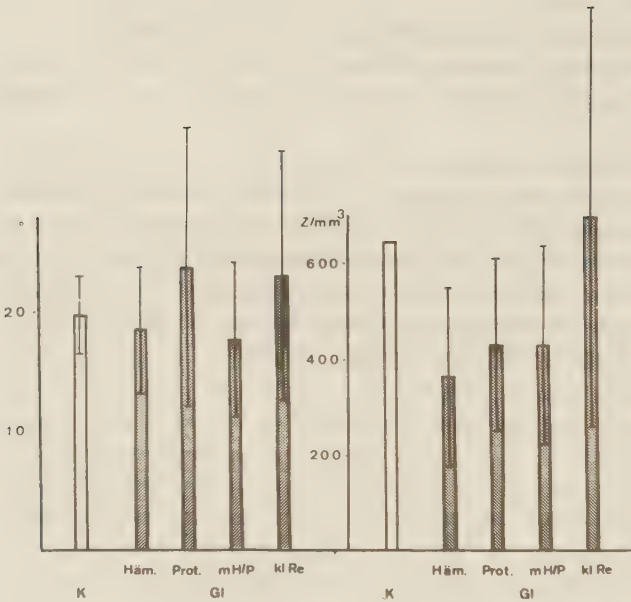


Abb. 3.1: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und vier Gruppen Glomerulonephritispatienten.
 Links: Prozentsatz der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Rechts: Absolute Zahl aller B-Lymphozyten im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; Gl = Glomerulonephritis;
 Häm = Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie;
 Prot = " " " " Proteinurie;
 mH/P = " " " " mäßiger Hämaturie/Proteinurie;
 klRe = " " " " in klinischer Remission.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Auch im Hinblick auf den relativen Anteil der B-Zellen mit bestimmten membranständigen Immunglobulinen unterscheiden sich die einzelnen Glomerulonephritisgruppen untereinander und von der Kontrollgruppe (sh. Abb. 3.2).

Die Mittelwerte der IgA-tragenden Zellen sind für alle vier Gruppen höher als der Mittelwert der Kontrollgruppe.

Die Mittelwerte der IgG-tragenden Zellen liegen dagegen bis auf jenen der Gruppe "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" unter dem Mittel der Kontrollgruppe.

Abgesehen von der Gruppe "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" entsprechen die Prozentsätze der IgM-tragenden Zellen denen der Kontrollgruppe.

Die Befunde in der Gruppe "Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" müssen in ihrer Wertigkeit für alle Subpopulationen eingeschränkt werden da jeweils nur 3 bzw. 4 Fälle in die Berechnung eingehen,

Die Streuung der Einzelwerte für IgG-tragende Zellen der Gruppe " Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie" und für die IgA-tragenden Zellen der Gruppe " Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" unterscheiden sich statistisch auffällig von der Norm ($P < 0,05$).

Die absoluten Werte für die Subpopulationen der Gruppe " Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie" sind wegen zu geringer Fallzahlen nicht zu verwerten.

Der Abb. 3.2 ist zu entnehmen, daß die bereits in Abb. 3.1 erkennbare B-Lymphopenie hauptsächlich auf eine Verminderung der IgG-tragenden B-Zellen zurückzuführen ist. Die absoluten Werte der IgG-tragenden B-Zellen sind in allen 3 Gruppen deutlich gegenüber der Norm reduziert.

Leicht vermindert ist auch die Zahl der IgM-tragenden Zellen.

Für die IgA-tragenden Zellen ist dagegen keine Erniedrigung, vielmehr teilweise eine leichte Vermehrung festzustellen.

Es liegt demnach hier wie in Abb. 1.2 bei allen dargestellten Gruppen der Glomerulonephritis ein zugunsten der IgA-tragenden Zellen verschobenes Verhältnis von IgG-tragenden zu IgA-tragenden B-Lymphozyten vor.

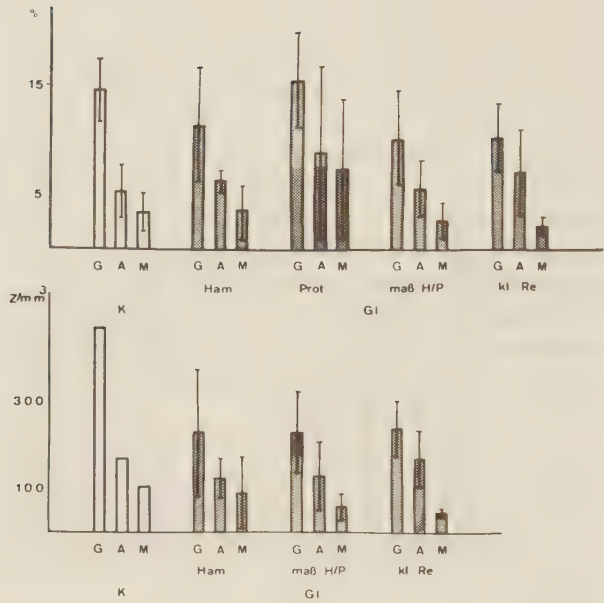


Abb 3.2: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und vier Gruppen von Glomerulonephritispatienten.
 Oben: Prozentsätze der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Unten: Absolute Zahl der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; G1 = Glomerulonephritis; Häm = G1 mit stark ausgeprägter Hämaturie; Prot = G1 mit stark ausgeprägter Proteinurie; mäß H/P = G1 mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie; klRe = G1 in klinischer Remission; G = IgG-tragende B-Zellen, A = IgA-tragende B-Zellen; M = IgM-tragende B-Zellen.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

2.4 Gegenüberstellung: Kontrollgruppe - Gesamtheit der Patienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit

Im folgenden wird aufgezeigt, in wiefern unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen Einfluß auf die einzelnen B-Zellpopulationen haben. Beschrieben werden die Befunde von:

- a) Patienten unter Glukokortikoidtherapie (die Begründung, warum alle Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, in einer Gruppe zusammengefasst werden können, sh. Seite 45);
- b) Patienten, die klinisch krank sind ohne Glukokortikoidtherapie und
- c) von Patienten, die klinisch gesund sind ohne Glukokortikoidtherapie.

In diese Analyse werden neben den gesunden Probanden sämtliche 66 Patienten einbezogen.

Der Prozentsatz der (gesamten) B-Zellen liegt bei allen 3 (unter a bis c genannten) Gruppen im Normbereich. Es ergeben sich jedoch Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen. Den niedrigsten Mittelwert zeigt mit 19,0 % die Gruppe "krank ohne Glukokortikoidtherapie", während die Gruppen "unter Glukokortikoidtherapie" mit 20,9 % und "gesund ohne Glukokortikoidtherapie" mit 21,4 % beide im oberen Normbereich liegen. Die Streuung der Ergebnisse ist in allen drei Patientengruppen statistisch signifikant größer als in der Kontrollgruppe.

Die Differenzen in den absoluten Zahlen der B-Lymphozyten stimmen mit den Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen, wie sie die prozentualen Anteile betreffen, überein. "Krank ohne Glukokortikoide" ist auch hier die Gruppe die mit 375 B-Zellen/mm³ im Mittel die niedrigste Zellzahl aufweist. Die Gruppe "unter Glukokortikoidtherapie" hat einen Mittelwert von 480 B-Zellen/mm³, für "gesund ohne Glukokortikoidtherapie" sind 580 B-Zellen/mm³ im Mittel festgestellt. Die Gruppe "krank ohne Glukokortikoide" weist damit nur wenig mehr als die Hälfte der normalerweise vorhandenen B-Zellen auf.

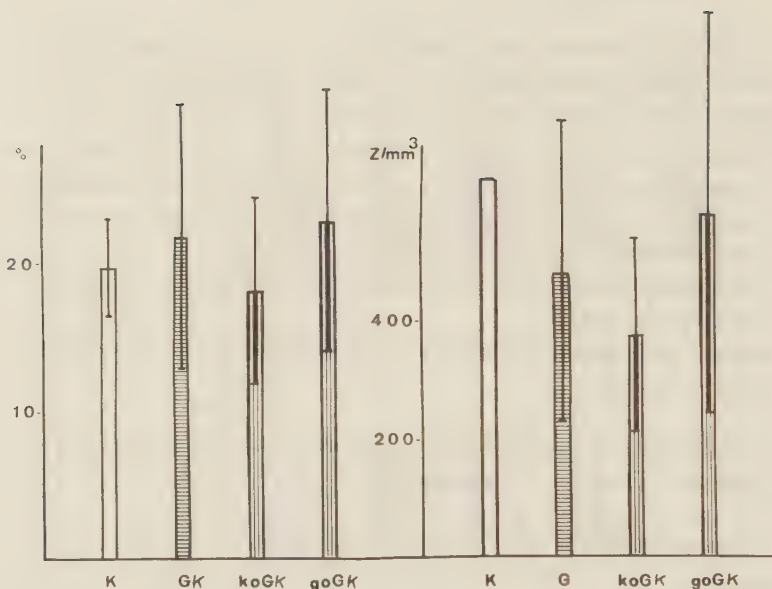


Abb. 4.1: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Patienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit.
 Links: Prozentsatz der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Rechts: Absolute Zahl aller B-Lymphozyten im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe, Gk = Patienten unter Glukokortikoidtherapie; koGk = Patienten krank ohne Glukokortikoidtherapie; goGk = Patienten gesund ohne Glukokortikoidtherapie.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Subpopulationen spiegelt die bereits in Abb. 4.1 ablesbaren Unterschiede wieder, und zwar am eindeutigsten hinsichtlich der größten Subpopulationen, der IgG-tragenden B-Lymphozyten. Wie in Abb. 4.1 zeigt auch in der Abb. 4.2 die Gruppe "krank ohne Glukokortikoide" für die IgG-tragenden B-Zellen einen niedrigeren Mittelwert als die beiden anderen Gruppen.

Betrachtet man die Relationen der B-Zell-Subpopulationen zueinander (Abb. 4.2) isoliert, so liegt zunächst die Interpretation nahe, Glukokortikoidtherapie führe zu einer Vermehrung der IgG-tragenden Zellen auf Kosten der IgA-tragenden Zellen, da in beiden Gruppen ohne Glukokortikoide der Anteil der IgA-tragenden Zellen relativ hoch ist. Diese Deutung ist aber dadurch infrage gestellt, daß in die beiden Gruppen "ohne Glukokortikoide" hauptsächlich Glomerulonephritiden eingehen, die als solche einen höheren A-Anteil haben. (sh. Abb. 1.2).

Die Werte der IgG-tragenden B-Lymphozyten der Gruppe "krank ohne Glukokortikoidtherapie" streuen signifikant stärker als die vergleichbaren Werte in der Kontrollgruppe. In den Gruppen " unter Glukokortikoidtherapie" und " gesund ohne Glukokortikoide" sind die Werte der gleichen Lymphozytensubpopulation statistisch auffällig weniger einheitlich als in der Kontrollgruppe. ($p < 0,05$).

Bezüglich der absoluten Zahlen der Subpopulationen ergeben sich Unterschiede nur für die IgG- und IgM-tragenden Zellen. In Übereinstimmung mit den Gesamtzahlen und den Angaben der Prozentanteile findet sich eine Verminderung der IgG-tragenden Zellen in der Gruppe "krank ohne Glukokortikoidtherapie" auf 285 gegenüber 330 IgG-tragenden Zellen in der Gruppe "gesund ohne Glukokortikoide" und 370 IgG-tragenden Zellen in der Gruppe " unter Glukokortikoidtherapie" (jeweils Mittelwerte). Die Zahl der IgM-tragenden Lymphozyten ist in der Gruppe "gesund ohne Glukokortikoidtherapie" im Mittel mit 30 Zellen gegenüber 80 Zellen in der Gruppe "unter Glukokortikoidtherapie" deutlich herabgesetzt.

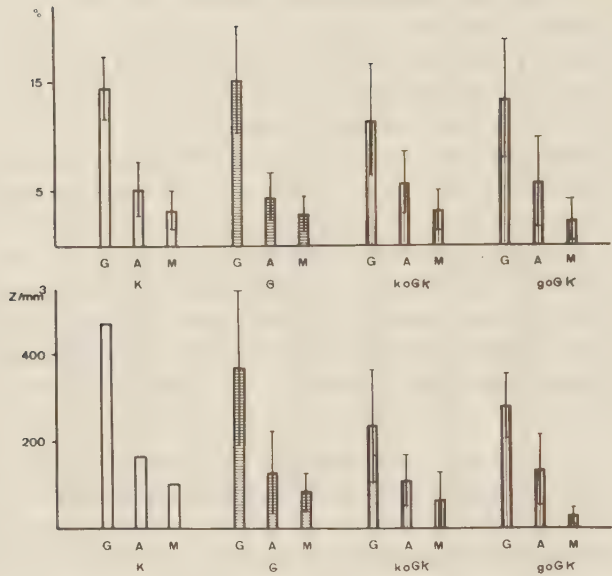


Abb. 4.2: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Patienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit.
 Oben: Prozentsätze der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Unten: Absolute Zahl der einzelnen B-Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe; Gk = Patienten unter Glukokortikoidtherapie; koGk = Patienten krank ohne Glukokortikoidtherapie; goGk = Patienten gesund ohne Glukokortikoidtherapie; G = IgG-tragende B-Lymphozyten, A = IgA-tragende B-Lymphozyten, M = IgM-tragende B-Lymphozyten.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

2.5 Gegenüberstellung: Kontrollgruppe-Gesamtheit der Lipoidnephrosepatienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit

Im folgenden werden allein die Fälle von Lipoidnephrose unter dem therapeutischen Gesichtspunkt betrachtet. Für diese Gegenüberstellung werden alle Patienten aus den verschiedenen klinischen Stadien einer Lipoidnephrose zusammengefasst, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, und als "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" bezeichnet. Dies ist möglich, da sich die B-Zellwerte von Patienten, die sich im Rezidiv einer Lipoidnephrose befinden und mit Glukokortikoiden behandelt werden, nicht von den B-Zellwerten jener Patienten unterscheiden, die sich in der Remission einer Lipoidnephrose befinden und ebenfalls mit Glukokortikoiden behandelt werden. Die beiden anderen Gruppen heißen "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie" bzw. "Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoide". Die unter 2.4 genannten Unterschiede zwischen den Gruppen (sh. Abb. 4.1) treten hierbei noch deutlicher hervor (Abb. 5.1). Der Gesamtprozentsatz der B-Zellen der Gruppe " Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie" liegt mit 14,0 % deutlich unter den entsprechenden Mittelwerten der beiden anderen Gruppen, die 21,0 % ("Glukokortikoidtherapie") bzw. 20,8 % ("Remission ohne Glukokortikoide") betragen. Einschränkend muß darauf hingewiesen werden, daß die Fallzahl in der Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoide" mit $n=4$ sehr gering ist. Die Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" umfasst 16, die Gruppe " Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie" 7 Patienten. Auch hier streuen die Ergebnisse der Patientengruppen stärker als die der Kontrollgruppe (Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" $p < 0,01$;

Gruppe "Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoide
 $p < 0,05$).

Die Berechnung der absoluten B-Zellzahlen pro mm^3 ergibt für alle 3 Patientengruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe subnormale Zahlen. Auch hier zeigt die Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie" den niedrigsten Wert; so liegt die absolute Zahl der B-Zellen dieser Gruppe im Mittel bei 345 gegenüber 480 der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" und 450 der Gruppe "Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie". Dies bedeutet unter Berücksichtigung des für die Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoide" ebenfalls nachgewiesenen besonders erniedrigten Prozentualanteils an B-Zellen (sh. linker Teil der Abbildung 5.1) eine selektive Verarmung an zirkulierenden B-Zellen in dieser Patientengruppe.

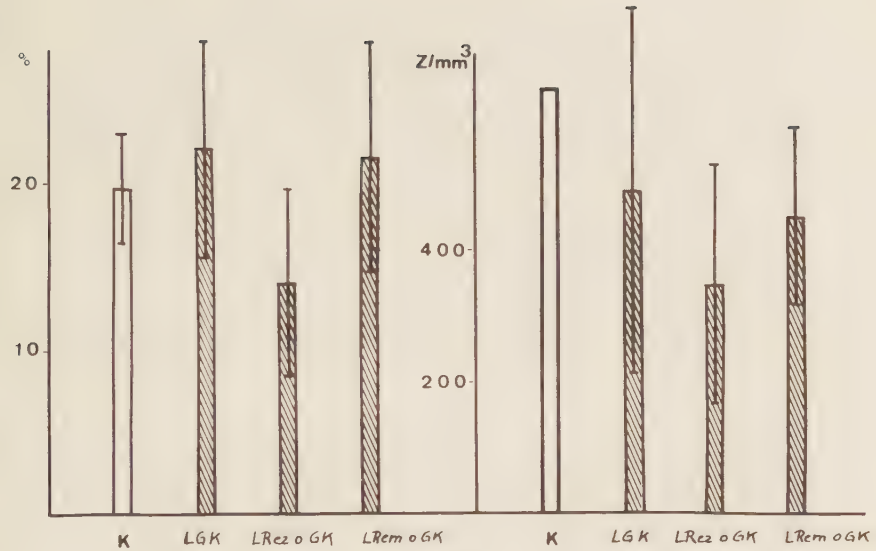


Abb. 5.1: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Lipoidnephrosepatienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit. Links: Prozentsatz der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut. Rechts: Absolute Zahl aller B-Lymphozyten im peripheren Blut.
K = Kontrollgruppe, LGk = Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie, L Rez oGk = Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie, L Rem oGk = Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie. Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

Beim Vergleich der B-Zell-Subpopulationen dieser drei Patientengruppen zeigt sich für die Gruppe "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie" parallel zu einer Erniedrigung des Gesamtprozentsatzes der B-Zellen eine Erniedrigung des Prozentsatzes der IgG-tragenden B-Lymphozyten auf 11,5 %. Bei Lipoidnephrosen unter Glukokortikoidbehandlung werden 16,1 % IgG-tragende Zellen gefunden, "Lipoidnephrosen/Remission ohne Glukokortikoide" weisen 17,2 % IgG-tragende Zellen auf.

Die Streuung der Ergebnisse ist bei den Patientengruppen deutlich größer als bei der Kontrollgruppe. Der Unterschied läßt sich jedoch statistisch nicht bewerten, da die Gruppen zu klein sind.

Im Gegensatz zur Abb. 4.2 läßt sich der Abb. 5.2 nicht entnehmen, daß die Erhöhung des Anteils der IgG-tragenden Zellen unter Glukokortikoiden auf Kosten der IgA-tragenden Zellen zustande kommt. In Abb. 5.2 findet man im Gegenteil den höchsten aller drei Prozentsätze der IgA-tragenden Zellen mit 4,6 % im Mittel in der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden". Die höheren Prozentsätze der IgA-tragenden Zellen in den Gruppen ohne Glukokortikoidtherapie (sh. Abb. 4.2) sind also dadurch erklärt, daß in die beiden Gruppen ohne Behandlung hauptsächlich Glomerulonephritiden mit ihrer zu Gunsten von A verschobenen G/A-Relation eingehen.

Die absoluten Zahlen der einzelnen B-Lymphozyten-Untergruppen können wegen der jeweils kleinen Fallzahlen in den Gruppen ohne Glukokortikoidtherapie nur Tendenzen andeuten, obwohl deutliche Unterschiede vorhanden sind. Hier wäre vor allem hinzuweisen auf den Unterschied in der Zahl der IgM-tragenden Zellen in der Gruppe "unter Glukokortikoidtherapie" und der Gruppe "Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie" (90 gegenüber 10 Zellen).

Die Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" zeigt für alle drei Subpopulationen die höchsten Werte, wobei im Vergleich mit der Kontrollgruppe und der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" in den bei- den übrigen Patientengruppen besonders die IgA- und die IgM-tragenden Lymphozytensubpopulationen erniedrigt er- scheinen.

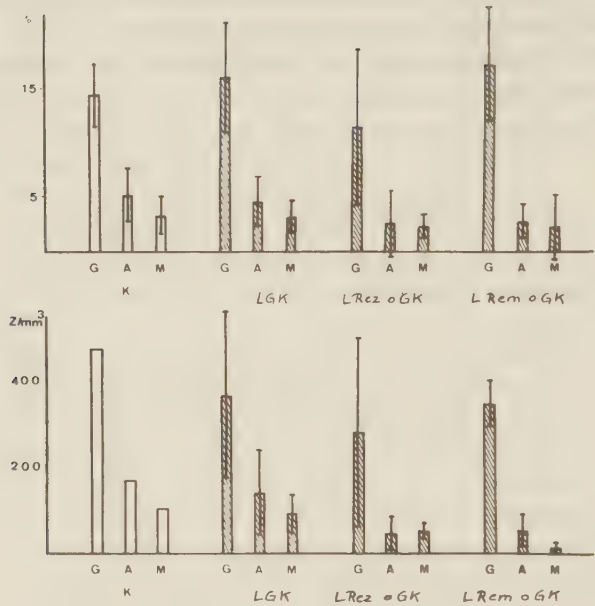


Abb. 5.2: Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und der Gesamtheit der Lipoidnephrosepatienten unter dem Gesichtspunkt der Therapieabhängigkeit.
 Oben: Prozentsätze der einzelnen B-Lymphozytensubpopulationen an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut.
 Unten: Absolute Zahl der einzelnen B-Lymphozytensubpopulationen im peripheren Blut.
 K = Kontrollgruppe, LGK = Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie, L Rez oGk = Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie, L Rem oGk = Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie, G = IgG-tragende B-Lymphozyten, A = IgA-tragende B-Lymphozyten, M = IgM-tragende B-Lymphozyten.
 Aufgetragen sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

3. Untersuchung des Verhältnisses Serum-IgG/B-Zell-Zahl (Prozentsatz bzw. absolute Zahl)

Im folgenden soll die Relation zwischen zirkulierenden B-Zellen und dem Gehalt des Serums an Immunglobulin G geprüft werden, da Patienten mit den vorliegenden Krankheitsbildern quantitative Veränderungen der Serumimmunglobuline zeigen (21) und da aus den Ergebnissen dieser Arbeit zu ersehen ist, daß die absoluten und relativen Werte der B-Zellen größeren Schwankungen unterliegen und Werte erreicht werden, die deutlich außerhalb des Normbereiches liegen.

Das Verhältnis der beiden Parameter wird durch zwei Quotienten ausgedrückt:

- a) Immunglobulin G im Serum in mg % / Prozentsatz der B-Zellen im peripheren Blut;
- b) Immunglobulin G im Serum in mg % / absolute Zahl an B-Zellen im peripheren Blut.

Normbereiche für die beiden Quotienten stehen nicht zur Verfügung, da im Rahmen dieser Untersuchung für die Kontrollgruppe die Serumimmunglobulinspiegel nicht gemessen werden konnten. Es können jedoch anhaltsweise Normmittelwerte gebildet werden, indem man

- a) den Mittelwert des Serum IgG (mg %) von Normalpersonen durch den Mittelwert des Prozentsatzes der B-Zellen im peripheren Blut von Normalpersonen dividiert;
- b) den Mittelwert des Serum IgG (mg %) von Normalpersonen durch den Mittelwert der absoluten Zahl an B-Zellen im peripheren Blut von Normalpersonen dividiert.

Man erhält auf diese Weise ein Normmittel für a) von 58, für b) von 1,75 .

Der Mittelwert des Serumimmunglobulin G wurde gebildet aus 100 Einzelwerten von gesunden Kindern im Alter von 3 bis 14

Jahren. Die Bestimmung der Serumimmunglobuline dieser gesunden Kinder und der hier untersuchten Patienten wurde im selben Labor vorgenommen. Die Mittelwerte für den Prozentsatz der B-Zellen und deren absoluter Zahl sind der Tab. 2 bzw. der Tab. 4 entnommen.

3.1 Lipoidnephrose-Glomerulonephritis

In Abb. 6.1 werden die Quotienten $\frac{\text{IgG i.S. (mg\%)}}{\text{Anteil d. B.Z. (\%)}}$ der Lipoidnephrosen den entsprechenden Quotienten der Patienten mit Glomerulonephritis gegenübergestellt. Es ergeben sich zwischen beiden Gruppen keine erkennbaren Unterschiede. Die Einzelwerte in beiden Gruppen streuen gleichmäßig um den errechneten Normmittelwert.

Ist die absolute B-Zellzahl der Divisor (Abb. 6.2), liegen die Werte beider Gruppen häufiger oberhalb als unterhalb des Normmittelwertes. Bei der Lipoidnephrose liegen die Werte 14 mal oberhalb und 6 mal unterhalb; bei den Glomerulonephritiden liegen sie 20 mal oberhalb und 8 mal unterhalb. Daraus ist zu schließen, daß die absolute B-Zellzahl stärker vermindert ist als das Immunglobulin G im Serum (Abb. 1.1 und Tab. 5). Außerdem zeigt sich, daß die absolute B-Zellzahl stärker vermindert ist als der prozentuale Anteil von B-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl; d.h. andere, nicht näher definierte Lymphozytensubpopulationen sind bei dieser Erkrankung stärker reduziert als die B-Lymphozyten.

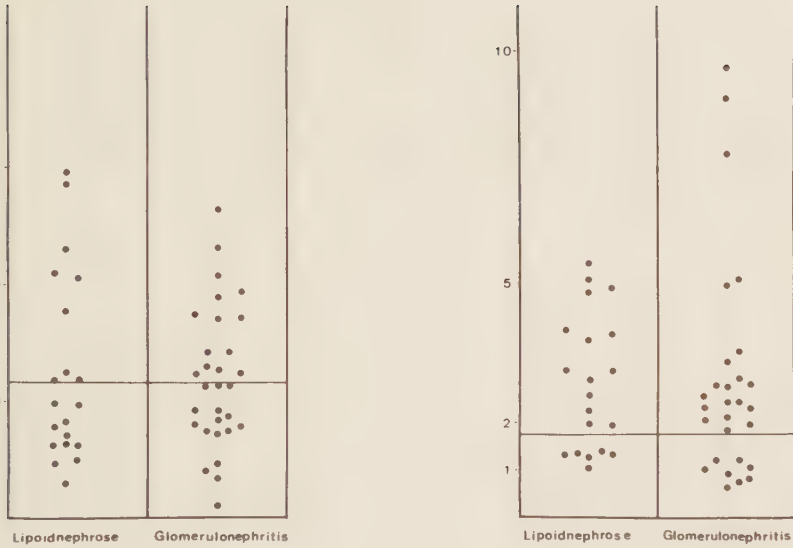
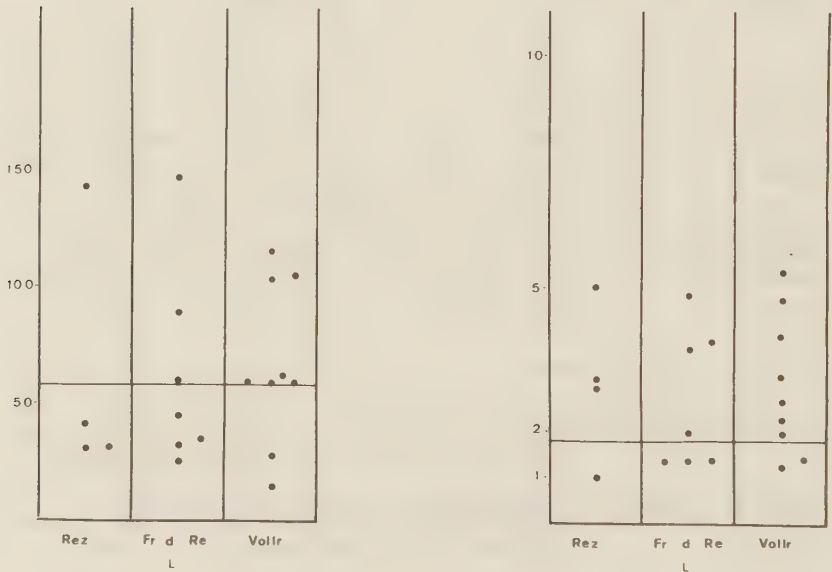


Abb. 6.1 (links): Gegenüberstellung der Quotienten Serum IgG/Prozentsatz aller B-Zellen von Lipidnephrose- und Glomerulonephritispatienten.

Abb. 6.2 (rechts): Gegenüberstellung der Quotienten Serum IgG / absolute Zahl der B-Zellen von Lipidnephrose- und Glomerulonephritispatienten.

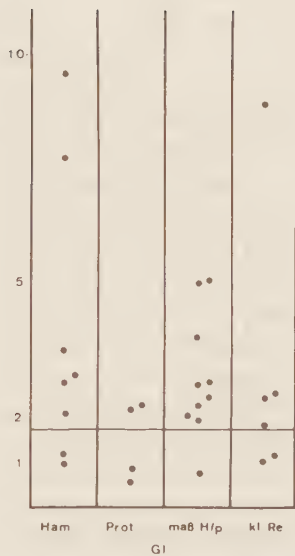
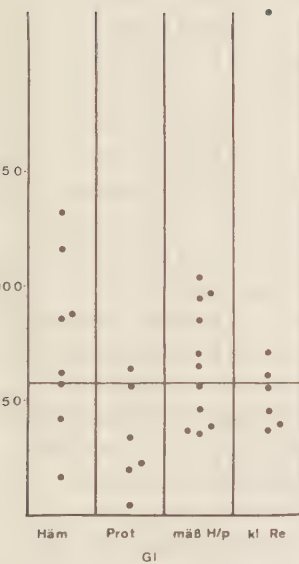
3.2 Bei drei verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose und vier Gruppen der Glomerulonephritis

Nach der klinischen Unterteilung der Lipoidnephrosen (Abb. 7.1 und 7.2) und Glomerulonephritiden (Abb. 8.1 und 8.2) in die unter D 1 genannten Gruppen, lassen sich bei entsprechender Gegenüberstellung von IgG-Spiegel und B-Zellanteilen Werte errechnen, die insgesamt den unter 3.1 erhobenen Relationen entsprechen. Für detailliertere Aussagen über Unterschiede zwischen den Gruppen erscheinen die Gruppenumfänge zu klein.



Gegenüberstellung der Quotienten Serum IgG/ Prozentsatz aller B-Zellen (Abb. 7.1 links) bzw. Serum IgG/ absolute Zahl der B-Zellen (Abb. 7.2 rechts) bei drei verschiedenen klinischen Stadien der Lipoidnephrose.

L = Lipoidnephrose; Rez = Rezidiv; FrdRe = Frühphase der Remission; Vollr = Vollremission.



Gegenüberstellung der Quotienten Serum IgG/Prozentsatz aller B-Zellen (Abb. 8.1 links) bzw. Serum IgG / absolute Zahl der B-Zellen (Abb. 8.2 rechts) bei vier Gruppen von Glomerulonephritispatienten.

Gl = Glomerulonephritis; Häm = mit stark ausgeprägter Hämaturie; Prot = mit stark ausgeprägter Proteinurie; maß H/P = mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie; kl Re = in klinischer Remission.

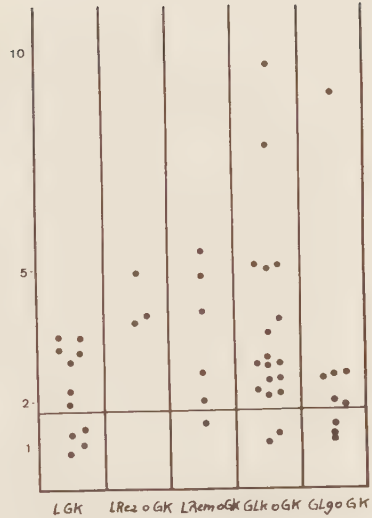
3.3 Unter Berücksichtigung der Glukokortikoidtherapie

Die entsprechenden Quotienten werden in den Gruppen "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie", "Lipoidnephrose/ Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie", "Lipoidnephrose / Remission ohne Glukokortikoidtherapie" gebildet, um zu untersuchen, ob zwischen B-Zellbestand und Glukokortikoidtherapie eine Beziehung besteht.

Es zeigt sich, daß in der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie" der Quotient: Serum IgG/ Prozentsatz der B-Zellen deutlich erniedrigt ist gegenüber den Gruppen "Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoidtherapie" und "Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoidtherapie" (Abb. 9.1). Bei den mit Glukokortikoid behandelten Kindern mit Lipoidnephrose liegen 10 von 11 der Quotienten unterhalb der Norm. Die Quotienten in den beiden anderen Gruppen liegen mehrheitlich oberhalb der Norm. In der selben Weise werden die Quotienten in den Gruppen der nicht behandelten Glomerulonephritiden errechnet (Gruppe "krank" und "gesund"). Für die Gruppe "Glomerulonephritis krank ohne Glukokortikoide" kann gezeigt werden, daß die Quotienten in etwa der Hälfte der Fälle höher liegen als in der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden". Die Quotienten der Gruppe "Glomerulonephritis gesund ohne Glukokortikoide" liegen dagegen mit einer Ausnahme im selben Bereich wie die der Gruppe "Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie".

Bei der in den Abb. 9.1 und 9.2 festgestellten Verminderung der Quotienten: Serum IgG / Prozentsatz der B-Zellen und Serum IgG/ absolute Zahl der B-Zellen in der Gruppe "unter Glukokortikoidtherapie" addieren sich zwei unter Behandlung mit Glukokortikoiden beobachtete Phänomene:

- a) Die Serum-IgG-Spiegel sind unter Glukokortikoiden vermindert;
- b) wie aus den Abb. 4.1 bis 5.2 hervorgeht, sind der Prozentsatz und die absolute Zahl der B-Lymphozyten unter Glukokortikoidtherapie höher als bei den nicht mit Glukokortikoiden behandelten Patienten.



Gegenüberstellung der Quotienten Serum IgG/Prozentsatz aller B-Zellen (Abb. 9.1 links) bzw. Serum IgG/ absolute Zahl der B-Zellen (Abb. 9.2 rechts) bei verschiedenen Gruppen unter dem Aspekt der Glukokortikoidtherapie.

LGK = Lipoidnephrose unter Glukokortikoidtherapie;
 L Rez oGk = " / Rezidiv ohne "
 L Rem oGk = " / Remission ohne "
 GLkoGk = Glomerulonephritis krank ohne "
 GLgoGk = " " gesund " "

4. Beziehung zwischen T-Zell-Funktion und B-Zell-Zahl

Eine quantitative Bestimmung der T-Zellen (Rosetten-bildende Zellen) wurde im Rahmen dieser Untersuchung nicht vorgenommen, jedoch mittels PHA-Stimulation der Lymphozyten bei allen untersuchten Patienten ein in-vitro-Funktions-test durchgeführt, der vorwiegend die Reaktivität der T-Zellen mißt.

Bei Einsatz einer konstanten Zellzahl pro Kulturansatz könnte bei prozentualem Zuwachs des B-Zellanteils aufgrund des daraus resultierenden Rückgangs der T-Zellen mit einer Reduktion der Gesamtreaktivität des Kulturansatzes gerechnet werden. Außerdem könnten die unterschiedlichen Krankheiten zu unterschiedlichen Testergebnissen führen.

Die Resultate sind in Abb. 10 wiedergegeben, in der die durch PHA induzierte Reaktivität (gemessen in cpm) dem prozentualen Anteil von B-Zellen im jeweiligen Testansatz gegenübergestellt ist. In die Darstellung gehen alle untersuchten Nierenpatienten ein, unterteilt in "Lipoidnephrosen" und "Glomerulonephritiden".

Aus Abb. 10 ist zu ersehen, daß Patienten mit einer Glomerulonephritis etwas häufiger einen hohen Prozentsatz an B-Zellen haben, und häufiger eine stärkere Reaktivität der T-Zellen aufweisen als Patienten, die an einer Lipoidnephrose leiden. Es ist zu erkennen, daß ein hoher Anteil der B-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl nicht immer mit einer reduzierten Gesamtreaktivität der T-Zellen korrespondiert. Eine gegenüber der Norm verminderte Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten wird bei B-Zell-Prozentsätzen zwischen 9,0 % und 44,1 % gefunden. Ebenso kommen hohe Stimulationsergebnisse nicht nur bei niedrigen B-Zell-Anteilen vor, sondern im gesamten Bereich zwischen 12,1 % und 34,0 %. Es läßt sich auch nicht feststellen, daß die verschiedenen Krankheitsbilder bzw. ihre definierten klinischen Stadien oder Gruppen sich in bestimmten Bezirken des Koordinatensystems der Abb. 10 anordnen;

vielmehr liegen auch in dieser Hinsicht die Werte regellos über das gesamte Koordinatensystem verteilt.

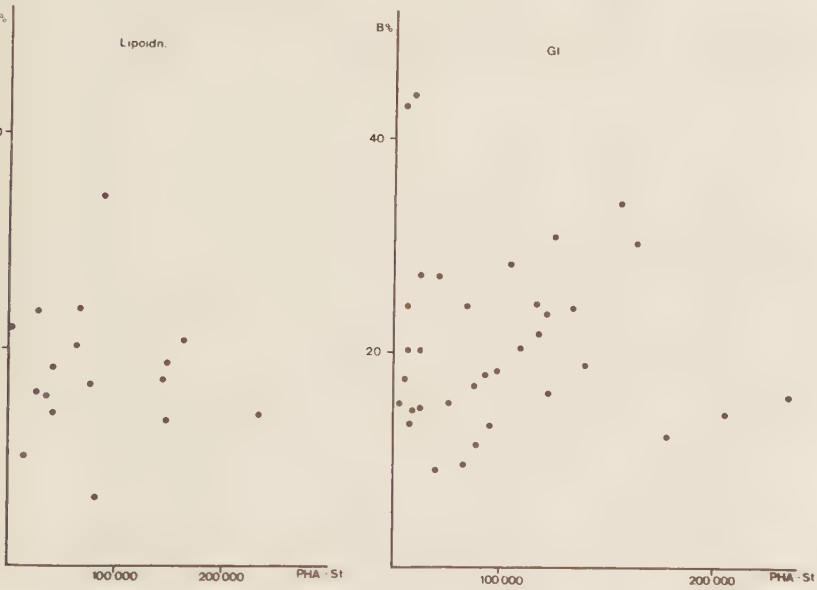


Abb. 10: Aufgetragen ist PHA-Stimulation (cpm) gegen den Prozentsatz aller B-Lymphozyten.
Links: Patienten mit einer Lipoidnephrose
Rechts: Patienten mit einer Glomerulonephritis

5. Bestimmung der Quotienten G/M für Serumimmunglobuline und für Ig-tragende Lymphozyten mit anschließender Gegenüberstellung

Es ist bekannt, daß zumindest im Rezidiv einer Lipidnephrose wie auch der Glomerulonephritis das Serum IgG vermindert ist, während das IgM im Serum nicht erniedrigt oder sogar erhöht ist (21). Das heißt, daß der Quotient G/M für die Serumimmunglobuline kleiner wird. Wie verhält sich der Quotient absolute Zahl der IgG-tragenden B-Lymphozyten/ absolute Zahl der IgM-tragenden B-Lymphozyten?

Die Normwerte für die absoluten Zahlen der IgG- bzw. IgM-tragenden B-Zellen sind in Tab. 4 wiedergegeben. Aus diesen Werten errechnet sich für die B-Zellen ein Normquotient G/M von 4,4. Die Normwerte für die Serumspiegel von IgG und IgM sind in Tab. 5 (Mittelwerte) wiedergegeben. Aus ihnen errechnet sich für IgG/IgM im Serum ein Normalquotient von 7,9. Trägt man die beiden Quotienten Serum IgG/ Serum IgM und absolute Zahl der IgG-tragenden B-Zellen/absolute Zahl der IgM-tragenden B-Zellen an zwei nebeneinanderliegenden Abszissen im selben Maßstab auf, so bilden die jeweiligen Verbindungslinien einen bestimmten Winkel gegenüber der Horizontalen. Für die Normalquotienten beträgt dieser Steigungswinkel $+ 50^{\circ}$. Da die Graphik bei Auftragung jedes einzelnen Quotientenpaares und des sich ergebenden Steigungswinkels unübersichtlich wäre, wird jeweils nur der Mittelwert der Quotienten und ihr Steigungswinkel dargestellt:

5.1 Bei drei klinischen Stadien der Lipidnephrose

Im Rezidiv einer Lipidnephrose wird der Winkel im Mittel negativ (67°). Dies kommt zustande durch eine sehr starke Vergrößerung des Quotienten der absoluten B-Zellzahl und eine kräftige Erniedrigung des Quotienten bei den Serumimmunglobulinen.

In der Frühphase der Remission einer Lipoidnephrose sind beide Quotienten im Mittel erniedrigt und ihr Verhältnis zueinander ergibt einen Winkel von -1° .

Der im Stadium "Lipoidnephrose/Vollremission" mit -27° wiederum negative Winkel ist fast ausschließlich auf eine Vergrößerung des Quotienten für die absolute B-Zell-Zahl bei praktisch normalem Quotienten für die Serumimmunglobuline zurückzuführen.

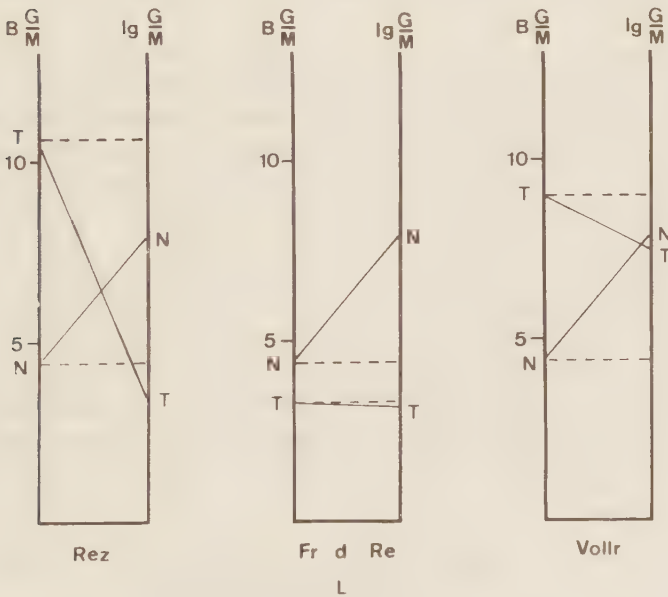


Abb. 11.1: Verhältnis der Quotientenpaare G/M bei Patienten mit einer Lipoidnephrose.
L = Lipoidnephrose; Rez = Rezidiv; FrdRe = Frühphase der Remission; Vollr = Vollremission;
N = Endpunkte der Verbindung des Normalquotientenpaares und zugehöriger Winkel; T = Endpunkte der Verbindung des jeweiligen Testquotientenpaares und zugehöriger Winkel.

5.2 Bei vier Gruppen der Glomerulonephritis

Eine Erniedrigung beider Quotienten gegenüber der Norm, die aber für den Bereich der B-Zellen ausgeprägter ist, führt in der Gruppe "Glomerulonephritis mit Hämaturie" zu einem Winkel von $+55^{\circ}$.

Die graphische Darstellung der Gruppe "Glomerulonephritis mit Proteinurie" zeigt fast keine Verminderung des Quotienten G/M der absoluten B-Zellzahl (4,2), aber eine Verminderung G/M der Serumimmunglobuline auf 5,2 und daraus resultierend einen Winkel von $+19^{\circ}$.

Der Mittelwert des Quotienten G/M für die absolute B-Zellzahl liegt bei "Glomerulonephritiden mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie" leicht oberhalb des Normmittelwertes, während der Mittelwert der gleichen Quotienten der Serumimmunglobuline von 7,9 auf 5,0 erniedrigt ist. Folglich ist der Steigungswinkel der Verbindungslinie geringer als normal, er beträgt 6° .

Patienten die eine Glomerulonephritis überstanden haben, haben einen erhöhten Quotienten im Bereich der B-Zellen, jedoch noch einen leicht verminderten Quotienten der Serumimmunglobuline. Die Mittelwerte lauten 5,7 für G/M der absoluten B-Zellzahlen und 7,6 für G/M der Serumimmunglobuline. Daraus resultiert in dieser Gruppe ein Winkel von 30° gegenüber normalerweise 50° .

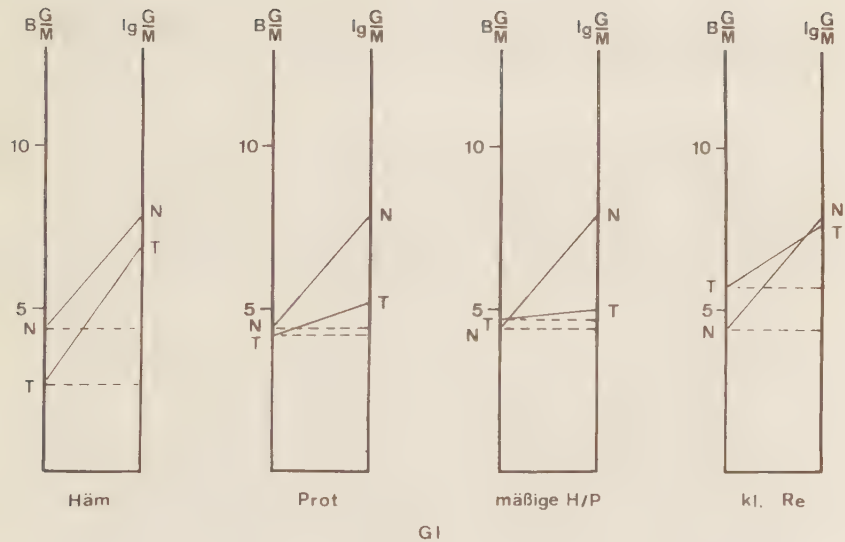


Abb. 11.2: Verhältnis der Quotientenpaare G/M bei Patienten mit einer Glomerulonephritis.
 GI = Glomerulonephritis,
 Häm = mit stark ausgeprägter Hämaturie;
 Prot = mit stark ausgeprägter Proteinurie;
 mäßige H/P = mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie;
 kl. Re = in klinischer Remission;
 N = Endpunkte der Verbindung des Normalquotienten-
 paares und zugehöriger Winkel;
 T = Endpunkte der Verbindung des jeweiligen Test-
 quotientenpaares und zugehöriger Winkel.

E. D I S K U S S I O N

Die Untersuchungen haben ergeben, daß weder bei der Lipoidnephrose noch bei der (mesangio-proliferativen) Glomerulonephritis hinsichtlich der B-Zellen eine deutliche quantitative Abweichung von der Norm eintritt - sowohl ihr Anteil an der Gesamtzahl der zirkulierenden Lymphozyten als auch ihre absolute Zahl ist normal. Diese Feststellung gilt des weiteren für die einzelnen B-Lymphozytensubpopulationen.

Betrachtet man jedoch anstelle der Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen die individuellen Ergebnisse, so fallen in jeder Gruppe Werte auf, die deutlich außerhalb des Normbereichs liegen. Das heißt, daß die Streuung der Werte in den einzelnen Patientengruppen signifikant ($p < 0,01$) bzw. auffällig ($p < 0,05$) größer ist als in der Kontrollgruppe.

Die Erklärung für diese starke Streuung innerhalb einer Krankheitsgruppe dürfte darin zu suchen sein, daß es sich bei den gemessenen Werten um "Momentaufnahmen" der einzelnen Patienten im Krankheitsverlauf handelt. Es ist durchaus anzunehmen, daß auch bei Patienten einer Gruppe mit definierten diagnostischen Kriterien Intensitätsunterschiede in Bezug auf die Krankheit vorhanden sind. Dies kann eventuell für die auffällig großen Streubreiten der Prozentsätze und der Absolutzahlen der B-Zellen verantwortlich gemacht werden.

Unter dieser Voraussetzung können lediglich Verlaufskontrollen über einen längeren Beobachtungszeitraum ein deutlicheres Bild über Veränderungen im B-Zell-System und deren Zuordnung zu Krankheitsstadien bei Glomerulonephritis bzw. Lipoidnephrose ergeben. Derartige Langzeitbeobachtungen von Einzelverläufen waren im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht vorgesehen.

Da in der selben Krankheitsgruppe oder im selben klinischen Stadium einer Erkrankung sowohl Patienten mit normalen als auch mit stark von der Norm abweichenden B-Zell-Werten auftreten, bleibt die Möglichkeit offen, daß bei bestimmten Patienten eine Veränderung im Bereich der B-Zellen besteht, während dies bei anderen nicht der Fall ist. Wodurch diese Veränderung bedingt ist (besonders aktive Erkrankungen ? genetische Disposition ?)kann aufgrund der hier mitgeteilten Ergebnisse nicht entschieden werden.

Bezüglich der Mittelwerte und der Streuung der Einzelergebnisse ergeben sich keine Unterschiede zwischen Lipidnephrose und Glomerulonephritis.

Vergleicht man den Quotienten: IgG-tragende B-Zellen/ IgA-tragende B-Zellen bei beiden Erkrankungen, so ergibt sich für die Glomerulonephritiden ein statistisch signifikant ($p < 0,01$) kleinerer Quotient als für die Lipidnephrosen, wobei der Quotient bei der Lipidnephrose etwa dem des Kontrollkollektivs entspricht. Diese Abweichung bei der Glomerulonephritis kommt durch eine Verminderung der IgG-tragenden Zellen bei gleichzeitiger leichter Erhöhung der Zahl der IgA-tragenden Zellen zustande. Diese eigenen Befunde finden eine auffallende Parallele in den Untersuchungen von GENOVA und TAMBORINO (1971), die hinsichtlich der Serumimmunglobuline eine gleichsinnige Verschiebung in der akuten Phase der Glomerulonephritis beschrieben haben, nämlich eine Abnahme von IgG und eine Zunahme von IgA. Die nachgewiesene Verschiebung der Relation zwischen den beiden B-Zell-Subpopulationen läßt sich weiter mit Befunden in Obereinstimmung bringen, die immunfluoreszenzoptisch an Nierenbiopsiematerial von Glomerulonephritispatienten erhoben wurden. Die in diesen Präparaten abgelagerten Immunkomplexe enthalten meist IgG und/oder IgM, jedoch fast nie IgA. Bei 12 der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten

wurde bioptisch gewonnenes Nierengewebe auf abgelagerte Immunkomplexe untersucht. Bei 7 der 12 Patienten mit Glomerulonephritis wurde IgG als Ablagerung gefunden, dagegen nur in 2 Fällen IgA. Bei 6 der 7 Patienten, die IgG abgelagert hatten, waren die absolute Zahl und der Prozentsatz der IgG-tragenden B-Zellen herabgesetzt. Beide Patienten mit IgA Ablagerung zeigten keine Verminderung der IgA-tragenden Zellen.

Die auffällige Koinzidenz von IgG Ablagerung im Glomerulum, Erniedrigung des IgG-Spiegels im Serum und Verminderung der Zahl potentiell IgG-bildender B-Zellen kann hier nur hervorgehoben werden; eine Erklärung des kausalen Zusammenhangs erscheint jedoch auf der Basis der vorliegenden Befunde oder der entsprechenden Literatur nicht möglich.

Subnormale B-Zellzahlen bei Lipoidnephrosen zeigen an, daß bei dieser Erkrankung Veränderungen im B-System bestehen. Da die Relation zwischen den einzelnen B-Zell-Subpopulationen bei Patienten mit diesem Krankheitsbild jedoch normal ist, muß im Gegensatz zur Glomerulonephritis hier eine Veränderung angenommen werden, die alle B-Zell-Subpopulationen gleichmäßig trifft.

Es ist bekannt, daß Glukokortikoide bei gesunden Versuchspersonen im Erwachsenenalter eine Lykozytose und eine Lymphopenie bewirken (40, 70). Eine Lymphopenie nach Glukokortikoiden im Kindesalter wiesen CHAI und GILBERT (1972) nach. Man weiß auch, daß der Anteil der B-Lymphozyten an der Gesamtzahl der zirkulierenden Lymphozyten unter dieser Behandlung steigt (70). Die selbe Autorengruppe stellte fest, daß die Antwort der Lymphozyten auf PHA, pokeweed mitogen, concavalin A und Antigene unter Glukokortikoidtherapie vermindert ist, allerdings in jeweils unterschiedlichem Ausmaß. Eine Verminderte Reaktion auf PHA und pokeweed spricht für eine Hemmung vorwiegend der T-Zell-Funktion, eine ver-

minderte Reaktion auf con A und Antigene für eine vorwiegende Hemmung der B-Zell-Funktion. Eine verminderte Reaktivität der Lymphozyten gegenüber allen getesteten Mitogenen und Antigenen würde darauf schließen lassen, daß die absolute Zahl beider Lymphozytenpopulationen (T- und B-Zellen) vermindert ist oder eine zahlenmäßig normale Population ihre Funktion nicht mehr voll ausüben kann.

Bei den hier untersuchten Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, waren der Prozentsatz und die absolute Zahl der B-Zellen größer als in der vergleichbaren Gruppe "Rezidiv ohne Glukokortikoide" und teilweise auch größer als in der Gruppe "Remission ohne Glukokortikoide".

Die größere absolute Zahl und der höhere Prozentsatz der B-Zellen der glukokortikoidbehandelten Patienten gegenüber den nicht behandelten ist statistisch nicht zu belegen. Beides ist aber in den Abb. 4.1 bis 5.2 jeweils deutlich als Tendenz zu erkennen. Obereinstimmend mit dem Gesamtprozentsatz und der absoluten Gesamtzahl sind auch der Prozentsatz und die absolute Zahl der einzelnen Subpopulationen " unter Glukokortikoiden" immer größer als in der Gruppe "Rezidiv ohne Glukokortikoide" und meist auch größer als in der Gruppe "Remission ohne Glukokortikoide". Sollten sich diese Ergebnisse reproduzieren und auch statistisch sichern lassen, wäre der Schluß erlaubt, daß Glukokortikoide nicht nur über eine stärkere Verminderung der T-Zellzahl eine relative Zunahme des B-Lymphozytenanteils bewirken sondern auch zu einer echten Zunahme der absoluten Zahl der B-Zellen führen kann.

Es ist bereits aus der Literatur bekannt, daß unter Glukokortikoiden der Serum-IgG-Spiegel erniedrigt ist. Dies konnte durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden.

Die gefundene Zunahme der B-Zellzahl könnte als Kompensation für ein erniedrigtes Serum-IgG gedeutet werden.

Eine zweite Möglichkeit der Erklärung für eine Zunahme der B-Zellen ist die Hypothese, daß durch die Glukokortikoidbehandlung auch ein Klon von T-Zellen supprimiert wird, der vorher als Suppressor-T-Zell-Klon eine größere Zahl an B-Zellen verhindert hatte.

Deutlicher als in den Abb. 4.1 bis 5.2 werden die Unterschiede zwischen der Gruppe der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten und den nicht behandelten Patienten durch das Darstellungsverfahren der Abb. 9.1 und 9.2, denn in diese Darstellung gehen beide Parameter - der erniedrigte Serum-IgG-Spiegel einerseits und der erhöhte B-Zell-Prozentsatz bzw. die erhöhte B-Zell-Zahl andererseits - ein. Aus den Abb. 9.1 und 9.2 ist zu erkennen, daß Patienten, die an einer Lipoidnephrose erkrankt sind und mit Glukokortikoiden behandelt werden, und Patienten deren Glomerulonephritis sich in klinischer Remission befindet, sich in ihren Quotienten: Serum IgG/ B% bzw. Serum IgG/ absolute Zahl der B-Zellen nicht unterscheiden. Allerdings ist anzumerken, daß der Quotient bei "Glomerulonephritis in klinischer Remission" sich aus Werten ergibt, die per se normal sind, während bei "Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden" zwei gleichermaßen subnormale Werte einen normalen Quotienten ergeben.

Ob eine Verschiebung des Verhältnisses von Serum IgG/ relativer bzw. absoluter Zahl der B-Lymphozyten charakteristisch oder gar pathognomonisch für die vorliegenden Krankheitsbilder ist und ob eine Normalisierung dieses Verhältnisses einen Therapieerfolg oder eine Besserung des Zustandes ohne Therapie anzeigt, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Die Veränderungen im quantitativen Verhältnis der B-Lymphozyten-Subpopulationen untereinander, die in den Abb. 11.1 und 11.2 beschrieben wurden, waren auch in den Abb. 2.2 und 3.2 zu erkennen. Trotzdem wurden sienoch einmal im Zusammenhang mit Verschiebungen im Verhältnis der verschiedenen Ig-Klassen im Serum dargestellt. Bei dieser Darstellungsweise werden nämlich eventuell die verschiedenen Veränderungen bzw. Reaktionen im spezifisch humoralen Immunsystem in ihrer zeitlichen Reihenfolge deutlicher und/oder es zeigen sich Unterschiede zwischen den Krankheitsbildern.

Es fällt auf, daß der Normalquotient G/M für die Serumimmunglobuline größer ist als der selbe Quotient für die absolute Zahl an B-Zellen. Daraus ist zu folgern, daß pro IgG-tragende B-Zelle letztlich mehr IgG-Moleküle, ausgedrückt in mg %, im Serum erscheinen, als pro IgM-tragende B-Zelle. Das wiederum würde bedeuten, daß aus einer IgG-tragenden B-Zelle ein größerer Klon Zellen hervorgehen müßte als aus einer IgM-tragenden B-Zelle, oder aber die Syntheseleistung einer Plasmazelle, die von einem IgG-tragenden B-Lymphozyten stammt, müßte größer sein als die einer Plasmazelle, die von einem IgM-tragenden B-Lymphozyten stammt.

Das Verhältnis der beiden G/M Quotienten für Serumimmunglobuline bzw. B-Lymphozyten ist bei Patienten mit einer Lipoidnephrose oder Glomerulonephritis (im engeren Sinne) gegenüber der Norm verändert.

Diese Veränderung zeigt zwischen den beiden Krankheitsbildern deutliche Unterschiede.

In allen 3 Stadien der Lipoidnephrose ergeben sich die unter D 5. 1 beschriebenen negativen Winkel.

Dagegen sind die beiden Quotienten bei den verschiedenen Gruppen der Glomerulonephritis immer gleichsinnig verändert. Alle Winkel bleiben positiv.

Im Rezidiv einer Lipoidnephrose kommt es zu einer Verminderung von IgG und einer Erhöhung von IgM im Serum (21). Die Ursache dieser Verschiebung ist nicht bekannt. Auf diese Verschiebung im Bereich der Serumimmunglobuline sollte ein intaktes B-Zell-System mit einer kompensatorischen Verschiebung, also einer größeren Zahl an IgG-tragenden B-Zellen, reagieren. Diese Reaktion ist in Abb. 11.1 in der Tat ablesbar. Das Resultat der beschriebenen Verschiebung kommt in der gewählten graphischen Darstellung als stark negativer Winkel in dieser Phase der Erkrankung zum Ausdruck.

Vergleicht man die Relation der Serumimmunglobuline (G/M) im Rezidiv und in der Frühphase der Remission einer Lipoidnephrose, so hat sich daran nichts geändert. Hingegen hat die Zahl der IgG-tragenden Zellen abgenommen, was zu dem nur gering negativen Winkel bei verminderten Quotienten auf beiden Abszissen geführt hat. (Abb. 11.1). Die Verminderung der IgG-tragenden Zellen in diesem Stadium der Erkrankung könnte als " Erschöpfungsreaktion " nach kompensatorischer Mehrproduktion während der vorangehenden Phase erklärt werden.

In diese Erklärung würde hineinpassen, daß es nach kurzer Erholung in der Phase der Vollremission dieser Erkrankung wieder zu einem kräftigen Ansteigen des Quotienten G/M der B-Zellen, was vorwiegend auf einer Zunahme der IgG-tragenden Zellen beruht, kommt. (überschießende Reaktion).

Auch bei den Gruppen der Glomerulonephritis, die als klinisch akut krank zu bezeichnen sind, kommt es wie schon bei den Lipoidnephrosen zu einer Verminderung von IgG und einer Erhöhung von IgM im Serum. Im Gegensatz zur Lipoidnephrose scheint das B-Zell-System bei Glomerulonephritispatienten jedoch nicht in der Lage zu sein auf eine Veränderung im Bereich der Serumimmunglobuline kompensatorisch zu reagieren. In der Abb. 11.2 kommt es daher zu keiner wesentlichen Änderung (Negativierung) der Steigungswinkel.

F. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die absolute Zahl der B-Lymphozyten und ihr Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl sind bei Patienten, die an einer Glomerulonephritis oder einer Lipoidnephrose leiden, im Mittel nicht deutlich gegenüber den entsprechenden Mittelwerten eines Kontrollkollektivs verändert.

Die Tatsache, daß Einzelwerte weit außerhalb der Normgrenzen liegen, weist jedoch darauf hin, daß sich quantitativ die B-Zellen nicht in allen Fällen der Norm entsprechend verhalten. In dieser Untersuchung kann die Bedeutung einzelner anomaler Werte nicht klargestellt werden. Es scheint daher für die Zukunft sinnvoll, Verlaufskontrollen bei Patienten durchzuführen, die anormale absolute B-Zellzahlen oder einen anormalen Anteil der B-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl aufweisen.

Lipoidnephrose und Glomerulonephritis zeigen Unterschiede im gegenseitigen Verhältnis der B-Zell-Subpopulationen. Es gibt Hinweise darauf, daß die Subpopulation der IgA-tragenden Lymphozyten bei den hier untersuchten Formen der "Glomerulonephritis im engeren Sinne" nicht beeinträchtigt ist.

Wenn Patienten mit Lipoidnephrose mit Glukokortikoiden behandelt werden, haben sie einen verminderten Gehalt des Serums an IgG sowie eine höhere absolute Zahl der B-Zellen und einen höheren Anteil der B-Zellen als Patienten mit einer klinisch aktiven Lipoidnephrose (Rezidiv), die nicht mit Glukokortikoiden behandelt wird. Das Absinken des Serum IgG unter Glukokortikoiden scheint nicht allein durch die allgemein eiweißkatabole Wirkung der Glukokortikoide erklärbar. Die Erhöhung des B-Zell-Anteils und der absoluten Zahl dieser Zellen ist möglicherweise eine kompensatorische Reaktion auf den erniedrigten Serum-IgG-Spiegel.

Eine Auftragung, bei der das Verhältnis G/M der Serumimmunglobuline dem entsprechenden Verhältnis der absoluten B-Zellzahlen gegenübergestellt wird, weist auf Unterschiede zwischen beiden Krankheitsbildern hin. Während bei Patienten mit einer Lipoidnephrose zuerst eine Verschiebung innerhalb der Serumimmunglobulinklassen zu beobachten ist und erst dann im Bereich der B-Zellen Veränderungen eintreten, scheinen die Veränderungen bei Glomerulonephritispatienten nicht in dieser Reihenfolge abzulaufen.

G. A N H A N G : Tabellarische Auflistung der Einzelergebnisse

<u>Tabelle:</u>	<u>Seite:</u>
5 Zusammenfassende Tabelle aller Mittelwerte	74
6 Einzelwerte - Lipoidnephrose/Rezidiv	75
7 Einzelwerte - Lipoidnephrose/Frühphase der Remission	76
8 Einzelwerte - Lipoidnephrose/Vollremission	77
9 Einzelwerte - Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Hämaturie	78
10 Einzelwerte - Glomerulonephritis mit stark ausgeprägter Proteinurie	79
11 Einzelwerte - Glomerulonephritis mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie	80
12 Einzelwerte - Glomerulonephritis in klinischer Remission	81
13 Einzelwerte - Glomerulonephritis und Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden	82
14 Einzelwerte - Glomerulonephritis und Lipoidnephrose, krank ohne Glukokortikoide	83
15 Einzelwerte - Glomerulonephritis und Lipoidnephrose, gesund ohne Glukokortikoide	84
16 Einzelwerte - Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden	85
17 Einzelwerte - Lipoidnephrose/Rezidiv ohne Glukokortikoide	86
18 Einzelwerte - Lipoidnephrose/Remission ohne Glukokortikoide	87

	Lymphocyten, mm ³ Blut	% B-Lymphocyten gesamt	IgG- tragg.	IgA- tragg.	IgM- tragg.	absol. Zahl gesamt	IgG- tragg.	IgA- tragg.	IgM- tragg.	Serumimmunglob. in mg%	IgG	IgA	IgM	PHA-Stimulation in cpm stimul.	
Kontrollgruppe	3272	19,7	14,5	5,2	3,3	645	470	170	107	1143	152	145	1000	100 000	
Idioidnephrosen	2390	20,6	14,6	3,7	2,9	455	325	88	65	1052	179	207	1954	82 089	
Glomerulonephritiden i.e.	2334	20,6	11,2	6,5	3,4	405	245	146	81	1103	212	210	1700	99 613	
Idioid= Nephrose	Rezidiv	2560	19,1	16,1	4,6	0,9	480	480	163	83	1005	231	208	1113	62 848
	Frühphase der Remission	2530	21,2	12,7	3,2	2,9	487	278	60	76	940	162	227	3457	90 230
Glomerulonephritis	Vollremission	2150	21,0	15,6	3,6	2,5	413	278	65	38	1161	166	191	1148	87 107
	ausgeprägte Hämaturie	2060	18,5	11,3	6,2	3,5	366	228	126	91	1176	246	213	1033	81 832
Idioid= Nephrose	ausgeprägte Proteinurie	1840	23,7	15,4	8,8	7,3	428	400	220	175	713	154	166	1459	101 133
	mäßige Hämaturie/ Proteinurie in klinischer Remission	2570	17,7	10,1	5,5	2,6	429	228	132	61	1070	188	214	1410	126 466
Idioid= Nephrose	unter Gluko- kortikoidther.	2740	23,0	10,2	7,0	2,1	693	242	172	47	1403	260	239	2980	116 621
	Rezidiv ohne Glukokortikoid Remission ohne Glukokortikoid	2450	18,1	11,4	5,7	3,2	343	278	47	50	1055	144	221	5373	116 668
Idioid= Nephrose	Glukokortikoid	2317	22,8	17,3	5,7	2,2	452	343	50	10	1365	171	205	939	93 764

Patient	Kernbrunfluoreszenz (G+A+M)	G	A	1.1. Lipoidnephrose - Rezidiv					PHA-Stimulation Basisstimulation				
				M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum						
							G	A	M	E			
9	16,8	12,2	4,3	1,4	1300	220	688	145	202	n.t.	47	76779	164
112	23,5	n.t.	n.t.	n.t.	1100	250	720	220	235	n.t.	805	26707	3
113	22,0	21,1	7,6	2,7	3100	680	690	273	202	n.t.	565	599	4
148	13,5	n.t.	n.t.	n.t.	2900	380	1925	306	194	n.t.	3033	147305	4
163	nicht auszuwerten												
294	19,6	16,8	2,1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	193	61293	31
306	18,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1268	14087	1
310	19,7	14,3	4,3	3,3	4400	870	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	943	204406	2

1.2. Lipoidnephrose - Frühphase d. Remission

Nr.	Membranfluoreszenz (G+A+M)	Membranfluoreszenz %			Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum				PHA-Stimulatio	
		G	A	M			G	A	M	E	Basis	stimuliert
3	15,8	n.t.	n.t.	n.t.	2300	360	1410	139	142	n.t.	6356	35600
18	20,5	13,8	3,3	3,8	2400	490	656	170	235	n.t.	1292	62592
32	34,2	n.t.	7,2	6,3	2600	890	1200	307	397	n.t.	788	87717
72	13,1	6,9	2,3	3,8	3300	430	590	18	164	n.t.	2540	41004
19	14,0	12,8	6,0	3,2	1600	220	825	177	244	n.t.	8954	232603
153	6,3	3,7	0,4	1,1	3000	190	930	115	279	n.t.	810	81861
293	28,0	21,2	1,6	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	68	25039
301	38,8	n.t.	n.t.	n.t.	1300	500	970	205	127	n.t.	2404	5791
309	20,6	17,9	1,5	2,6	2900	600	n.t.	n.t.	n.t.	130	523	139145
312	20,9	n.t.	n.t.	n.t.	3400	710	n.t.	n.t.	n.t.	880	902	52753

Patient	Kerntränfluoreszenz (G+A+M)	G	A	1.3. Lipoidnephrose - Vollremission						PHA-Stimulation			
				M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunoglobulin-Level im Serum G	A	M	E	Basis	stimuliert	Quotient
11	21,0	13,2	n.t.	n.t.	3000	630	1240	170	135	1800	2176	162375	7
92	17,3	12,9	4,4	1,2	1900	330	1780	220	227	n.t.	806	143187	17
152	18,8	12,9	1,2	0,0	2200	410	1975	306	194	n.t.	3033	147305	4
164	23,9	19,7	6,7	n.t.	1200	290	360	57	194	n.t.	678	66479	5
8	18,4	n.t.	n.t.	4,2	2200	400	895	98	171	n.t.	189	41363	2
126	10,1	n.t.	n.t.	n.t.	2900	290	1160	145	178	n.t.	355	15840	4
84	16,1	11,0	3,3	1,8	2000	320	1005	235	142	n.t.	797	26198	3
299	25,2	n.t.	n.t.	n.t.	1900	480	1245	157	218	n.t.	63	5926	5
300	28,3	n.t.	n.t.	n.t.	2000	570	790	109	261	n.t.	112	35273	3
303	30,6	23,7	2,5	5,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	209	24927	1

2.1. Prothrah. Gl. mit stark ausgepr. Hämaturie

ent	Kerbanfluoreszenz %			Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation			
	(G+A+M)	G	A			G	A	M	E	Basis	stimuliert	
89	27,1	23,4	6,7	3,1	1200	330	n.t.	n.t.	n.t.	143	41223	2
58	16,9	7,2	5,6	2,4	2200	370	1045	144	108	263	74424	2
70	11,3	10,0	5,9	3,2	2900	330	970	220	186	825	75558	
2	21,8	n.t.	n.t.	n.t.	1600	350	360	157	252	2694	135056	
42	24,2	15,3	6,6	8,5	3400	820	1005	184	135	2150	166011	
157	20,2	9,8	4,8	5,0	2500	510	1780	415	377	1093	12656	
59	24,4	12,2	4,6	0,0	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	261	68143	2
304	12,9	n.t.	n.t.	n.t.	2700	350	740	145	156	789	28143	
31	16,1	6,0	6,4	4,0	1200	190	n.t.	n.t.	n.t.	753	142733	1
128	15,3	8,2	7,3	2,4	1500	230	1780	385	270	470	4087	
71	13,1	9,5	7,5	3,2	1400	180	1730	315	218	1687	98429	

Patient	Membranfluoreszenz % (G+A+M)	G	A	2.2. Prothrah. Gl. mit stark ausgepr. Proteinurie				PHA-Stimulation				
				M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum	Basis	stimul. Quot			
							G	A	M	E		
35	18,0	10,5	12,6	4,4	n.t.	n.t.	415	250	194	n.t.	1257	83504
147	17,5	12,8	0,8	n.t.	n.t.	n.t.	1120	235	202	n.t.	702	9321
149	44,1	n.t.	n.t.	n.t.	900	400	235	157	60	n.t.	1420	18469
27	9,4	n.t.	n.t.	n.t.	2500	230	530	72	171	n.t.	1797	63508
82	34,0	19,1	17,9	14,7	2000	680	1500	77	202	n.t.	1248	211312
307	18,8	n.t.	n.t.	n.t.	1600	3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	3194	179558
308	23,9	19,0	3,7	2,9	2200	530	480	135	164	n.t.	569	142264

2.3. Prothrah. Gl. mit mäßiger Hämaturie/Proteinurie

ent	Kernfluoreszenz %	A	M	Lymphozytenzahl/mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation Basis	stimuliert
						G	A	M		
25	27,1	9,8	3,5	1400	380	1045	235	178	115	82
43	28,3	19,3	2,2	1300	370	1045	205	226	n.t.	582
85	13,2	4,8	1,7	2700	360	1370	227	279	n.t.	794
91	15,2	7,9	5,1	1700	260	1285	132	244	n.t.	298
27	9,4	n.t.	n.t.	2500	230	530	72	171	47	1797
47	14,5	6,5	0,8	4600	670	1370	132	235	n.t.	640
10	24,3	12,0	n.t.	1900	460	1120	307	128	n.t.	133
24	15,8	9,8	1,6	n.t.	n.t.	1122	235	171	n.t.	7842
46	12,1	12,6	1,1	3300	400	790	138	156	n.t.	689
45	20,2	4,8	2,1	4400	890	720	138	156	n.t.	668
14	14,1	13,0	5,1	1900	270	1370	250	408	n.t.	1982

2.4. Glomerulon. in klinischer Remission

Patient	Kerbränfluoreszenz (G+A+W)	%			Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+W)	Immunglobulin-Level im Serum				PHA-Stimulation Basis	stimuliert	Antikörper
		G	A	M			G	A	M	E			
24	15,8	9,8	4,7	1,6	n.t.	n.t.	1122	235	171	n.t.	7842	371367	47
87	14,8	8,9	6,8	n.t.	2600	390	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	872	23466	27
125	43,0	n.t.	n.t.	n.t.	3500	1510	1590	380	356	n.t.	2921	9873	3
158	24,4	15,4	6,9	1,8	2300	560	1370	250	279	n.t.	545	11423	21
88	9,0	7,7	3,5	1,5	2400	220	1975	360	186	n.t.	4773	27798	5
81	18,3	7,1	5,4	n.t.	3300	600	1120	212	346	n.t.	2614	96052	37
41	30,4	12,3	14,6	3,3	1800	550	1410	274	194	n.t.	1967	226924	115
302	30,9	n.t.	n.t.	n.t.	3300	1020	1240	115	142	n.t.	4827	164531	34
305	20,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	466	118155	253

Glomerulon. u. Lipoidn. unter Glukokortikoiden

ent	Kernbranfluoreszenz	%	M	Lympho- zytenzahl /mm	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum				PHA-Stimulation		
	(G+A+M)	G	A			G	A	M	E	Basal	stimuliert	Quot.
8	18,4	n.t.	4,2	2200	400	895	98	171	n.t.	189	41363	218
9	16,8	12,2	1,4	1300	220	688	145	202	n.t.	47	76779	1649
18	20,5	13,8	3,8	2400	190	656	170	235	n.t.	1292	62592	48
32	34,2	n.t.	6,3	2600	890	1200	307	397	n.t.	788	87717	111
72	13,1	6,9	3,8	3300	170	590.	18	164	n.t.	2540	41004	16
84	16,1	11,0	1,8	2000	320	1005	235	142	n.t.	797	26198	33
12	23,5	n.t.	n.t.	1100	250	720	220	235	n.t.	805	26707	33
13	22,0	21,1	2,7	3100	680	690	273	202	n.t.	565	599	1
64	23,9	19,7	6,7	1200	290	360	57	194	n.t.	678	66479	98
24	15,8	9,8	1,6	n.t.	n.t.	1122	235	171	n.t.	7842	371367	47
46	12,1	12,6	2,7	3300	400	790	138	156	n.t.	689	254822	369
49	44,1	n.t.	n.t.	900	400	235	157	60	n.t.	1420	18469	13
45	20,2	n.t.	7,5	4400	890	720	138	156	n.t.	688	30906	46
94	19,6	16,8	2,1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	193	61293	318
95	28,0	21,2	1,6	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	68	25039	369
01	38,8	n.t.	n.t.	1300	500	970	205	127	n.t.	2404	5791	2
06	18,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1268	14087	11
10	19,7	14,3	3,3	4400	870	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	943	204406	217
12	20,9	n.t.	n.t.	3400	710	n.t.	n.t.	n.t.	880	902	52753	59

Glomerulonephritis und Lipoidnephrose, krank
ohne Glukokortikoidtherapie (1)

Patient	Membranfluoreszenz	%	M	Lymphozytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation				
						G	A	M	E	Bas	stimul	quot	
Nr.	(G+A+M)	G	A	M									
3	15,8	n.t.	n.t.	n.t.	2300	360	1410	139	142	n.t.	6356	35600	8
153	6,3	3,7	0,4	1,1	3000	190	930	115	279	n.t.	810	81861	100
148	13,5	n.t.	n.t.	n.t.	2900	380	1925	306	194	n.t.	3033	147305	49
25	27,1	9,8	9,6	3,5	1400	380	1045	235	178	115	82	22760	274
82	34,0	19,1	n.t.	n.t.	2000	680	1500	77	202	n.t.	1248	211312	169
89	27,1	23,4	6,7	3,1	1200	330	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	143	41223	286
157	20,2	9,8	4,8	5,0	2500	510	1780	415	377	n.t.	1093	12656	12
31	16,1	6,0	6,4	4,0	1200	190	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	753	142733	189
71	13,1	9,5	7,5	3,2	1400	180	1730	315	218	n.t.	1687	98429	58
128	15,3	8,2	7,5	2,4	1500	230	1780	385	270	n.t.	470	4087	8
58	16,9	7,1	5,6	2,4	2200	370	1045	144	108	n.t.	263	74424	282
59	24,4	12,2	4,6	0,0	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	261	68143	260
70	11,3	10,0	5,9	3,2	2900	330	970	220	186	n.t.	825	75558	91
2	21,8	n.t.	n.t.	n.t.	1600	350	360	157	252	n.t.	2694	135056	50
10	24,3	12,0	3,6	n.t.	1900	460	1120	307	128	n.t.	133	134739	100

ohne Glukokortikoidtherapie (2)

Patient		ohne Glukokortikoidtherapie (2)										
N.N.	Membra-nfloureszenz % (G+A+M)	G	A	M	Lympho-zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation		
							G	A	M	E	Basis	stimuliert
27	9,4	n.t.	n.t.	n.t.	2500	230	530	72	171	47	1797	63508
35	18,0	10,5	12,6	4,4	n.t.	n.t.	415	250	194	n.t.	1257	83504
42	24,2	15,3	6,6	8,5	3400	820	1005	184	135	n.t.	2150	166011
47	14,5	6,5	5,7	0,8	4600	670	1370	132	235	n.t.	640	16523
147	17,5	12,8	0,8	n.t.	n.t.	n.t.	1120	235	202	n.t.	702	9321
19	14,0	12,8	6,0	3,2	1600	220	825	177	244	n.t.	8954	232603
14	14,1	13,0	7,0	5,1	1900	270	1370	250	408	n.t.	1982	310248
43	28,3	19,3	8,9	2,2	1300	370	1045	205	226	n.t.	582	108378
85	13,2	4,8	2,4	1,7	2700	360	1370	227	279	n.t.	794	13262
91	15,2	7,9	4,8	5,1	1700	260	1285	132	244	n.t.	298	64614
304	12,9	n.t.	n.t.	n.t.	2700	350	740	145	156	n.t.	2337	55192
307	18,8	n.t.	n.t.	n.t.	1600	300	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	3194	179558
309	20,6	17,9	1,5	2,6	2900	600	n.t.	n.t.	n.t.	130	523	139145

Patient		Glomerulon. u. Lipoidn., Gesund ohne Glukokortik. n.										PHA-Stimulation					
Leberangfluoreszenz %		Immunglobulin-Level im Serum					Basalstimulation		PHA-Stimulation								
(G+A+W)		Lymphozytenzahl /mm ³		absolut (G+A+W)		G		A		M		E		Basalstimulation		PHA-Stimulation	
G		M		absolut		G		A		M		E		Basalstimulation		PHA-Stimulation	
A		M		absolut		G		A		M		E		Basalstimulation		PHA-Stimulation	
11	21,0	13,2	n.t.	3000	630	1240	170	135	1800	2176	162375	7					
92	17,3	12,9	1,2	1900	330	1780	220	227	n.t.	806	143187	17					
126	10,1	n.t.	n.t.	2900	290	1160	145	178	n.t.	355	15840	4					
152	18,8	12,9	1,2	2200	410	1975	227	210	n.t.	420	53654	12					
87	14,8	8,9	6,8	2600	390	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	872	23466	2					
125	43,0	n.t.	n.t.	3500	1510	1590	380	356	n.t.	2921	9873						
158	24,4	15,4	1,8	2300	560	1370	250	279	n.t.	545	11423	2					
41	30,4	12,3	3,3	1800	550	1410	274	194	n.t.	1967	226924	11					
81	18,3	7,1	n.t.	3300	600	1120	212	346	n.t.	2614	96052	3					
88	9,0	7,7	1,5	2400	220	1975	360	186	n.t.	4773	27798						
299	25,2	n.t.	n.t.	1900	480	1245	157	218	n.t.	63	5926	9					
300	28,3	n.t.	n.t.	2000	570	790	109	261	n.t.	112	35273	31					
302	30,9	n.t.	n.t.	3300	1020	1240	115	142	n.t.	4827	164531	3					
303	30,6	23,7	5,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	209	24927	11					
305	20,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	466	118155	25					

Patient	Lipoidnephrose unter Glukokortikoiden										PHA-Stimulation Basis stimul. (no		
	Kernbränfluoreszenz % (G+A+M)	G	A	M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunoglobulin-Level im Serum						
							G	A	M	E			
8	18,4	n.t.	n.t.	4,2	2200	400	895	98	171	n.t.	189	41363	216
9	16,8	12,8	4,3	1,4	1300	220	688	145	202	n.t.	47	76779	166
18	20,5	13,8	3,3	3,8	2400	190	656	170	235	n.t.	1292	62592	44
32	34,2	n.t.	7,2	6,3	2600	890	1200	307	397	n.t.	788	87717	111
72	13,1	6,9	2,3	3,8	3300	170	590	18	164	n.t.	2540	41004	164
84	16,1	11,0	3,3	1,8	2000	320	1005	235	142	n.t.	797	26198	33
112	23,5	n.t.	n.t.	n.t.	1100	250	720	220	235	n.t.	805	26707	33
113	22,0	21,1	7,6	2,7	3100	680	690	273	202	n.t.	565	599	1
164	23,9	19,7	6,7	n.t.	1200	290	360	57	194	n.t.	678	66479	98
45	20,2	n.t.	7,5	2,1	4400	890	720	138	156	n.t.	668	30906	46
294	19,6	16,8	2,1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	193	61293	316
295	28,0	21,2	1,6	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	68	25039	36
301	38,8	n.t.	n.t.	n.t.	1300	500	970	205	127	n.t.	2404	5791	2
306	18,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1268	14087	111
310	19,7	14,3	4,3	3,3	4400	870	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	943	204406	217
312	20,9	n.t.	n.t.	n.t.	3400	710	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	902	52753	59

Lipoidnephrose / Rezidiv ohne Glukokortikoid												
Patient	Kernbränfluoreszenz N.R. (G+A+W)	G	A	M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+W)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation Basis stimulo		
							G	A	M		E	
3	15,8	n.t.	n.t.	n.t.	2300	360	1410	139	142	n.t.	6356	356000
15	6,3	3,7	0,4	1,1	3000	190	930	115	279	n.t.	810	81861
19	14,0	12,8	6,0	3,2	1600	220	825	177	244	n.t.	8954	232603
309	20,6	17,9	1,5	2,6	2900	600	n.t.	n.t.	n.t.	130	523	39145

Patient	Nr.	Kombi- fluoreszenz (G+A+M)	G	A	%	M	Lympho- zytenzahl /mm ³	absolut (G+A+M)	Immunglobulin-Level im Serum			PHA-Stimulation Basis	stimuliert		
									G	A	M				
	11	21,0	13,2	n.t.	n.t.	n.t.	3000	630	1240	170	135	1800	2176	162375	7
	92	17,3	12,9	4,4	1,2	1900	330	330	1780	220	227	n.t.	806	143187	17
	126	10,1	n.t.	n.t.	n.t.	2900	290	290	1160	145	178	n.t.	355	15840	4
	152	18,8	12,9	1,2	0,0	2200	410	410	1975	227	210	n.t.	420	53654	12
	299	25,2	n.t.	n.t.	n.t.	1900	480	480	1245	157	218	n.t.	63	5926	9
	300	28,3	n.t.	n.t.	n.t.	2000	570	570	790	109	261	n.t.	112	35273	31
	303	30,6	23,7	2,5	5,5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	209	24927	11

H. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AISENBERG, A.G., K.J. Bloch: Immunglobulins on the surface of neoplastic lymphocytes. N. Engl. J. Med. 287, 272-276 (1972)
2. ASAMER, H.: Zur immuncytologischen Charakterisierung immunkompetenter Lymphozyten. Wiener klin. Wschr. 84, 401 (1972)
3. BHOOPTHALAM, N., V. Yakuli, N. Costen and P. Heller: Surface immunglobulins of circulating lymphocytes in mouse plasmacytoma. 2. The influence of plasmacytoma RNA on surface immunglobulins of lymphocytes. Blood 39, 465 (1972)
4. BIANCO, C., V. Nussenzweig: Theta-bearing and complement-rezeptor lymphocytes are distinct populations of cells. Science 173, 154 (1971)
5. BPYUM, A.: Separation of Leucocytes from Blood and Bone Marrow. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol. 21, Suppl. 97 (1968)
6. BOXEL, J.A. van, J.A. Hardin, I. Green, W.E. Paul: Multiple heavychain determinants on individual B-Lymphocytes in the peripheral blood of patients with sjögren's syndrome. N. Engl. J. Med. 289, 823-827 (1973)
7. BURNET, F.M.: The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press. London 1959
8. BURNET, Sir MacFarlane: Körpereigene und körperfremde Substanzen bei Immunprozessen. Thieme 1973
9. CHAI, H., A. Gilbert: The effect of alternate-day prednisone on the white blood count in children with chronic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 51, 65 (1972)

10. CHRISTIAN, C.L.: Immune complex disease. N. Engl. J. Med. 280, 278 (1969)
11. CLAMAN, H.N., E.A. Chaperon, R.F. Triolett: Thymus-marrow cell combinations. Synergism in antibody production. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 122, 1167-1171 (1966)
12. COHEN, G., D. Douglas, E. König, K. Bremer, G. Brittinger: Pokeweed mitogeresponse of lymphocytes in chonic lymphocytic leukemia: A fine structural study. Blood 42, 591-598 (1973)
13. COOMBS, R.R.A., A. Feinstein, A.B. Wilson: Immunglobulin determinants on the surface of human lymphocytes. Lancet, 1157-1160 (1969)
14. COOMBS, R.R.A., B.W. Gruner, J. McConnell, A. Munro: Immunglobulin determinants on mouse lymphocytes from blood, lymph-nodes, bone-marrow and thymus. Int. Arch. Allergy, 39, 230 (1970a)
15. COOPER, M.D., R.D.A. Peterson, R.A. Good: Delineation of the thimic and bursal lymphoid systems in chicken. Nature 205, 143-146 (1965)
16. COOPER, M.D., Keithley R.G., L.Y.F. Wu, A.R. Lawton: Developmental Defekts of T- and B-cell lines in humans. Transplant. Rev. 16, 51, (1973)
17. DIXON, F.J.: The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lectures 58, 21 (1963)
18. FEDERLIN, K., P.A. Bürkle, H.E. Franz: Untersuchungen zur zellvermittelten Immunreaktion gegen Nierenantigene in vitro bei Patienten mit Glomerulonephritis. 4. Tag. Ges. Immunol., Bern 1972, Abstracts p. 47, N. 66
19. FRÖLAND, S.S., J.B. Natwig: Surface-Bound Immunoglobulin as a Marker of B-Lymphocytes in Man. Nature 234, 251 (1971)

20. FRÖLAND, S.S.: Binding of sheep erythrocytes to human lymphocytes. A probable marker of T-lymphocytes. *Scand. J. Immunol.* 1, 269 (1972)
21. GENOVA, R., G. Tamborino: Variazioni delle Immunoglobuline sieriche in soggetti nefropatici trattati con immunodepressori e corticosteroidi. *Clin. pediatr.* 53/10, 351-362 (1971)
22. GOWANS, J.L.: Lymphozyten. Paul-Ehrlich-Preis-Vortrag 1974
23. GREY, H.M., E. Rabellino, B. Pirowsky: Immunglobulins on the surface of lymphocytes. IV. Distribution in hypogammaglobulinaemia, cellular immune deficiency and chronic lymphocytic leukemia. *J. clin. invest.* 50, 2368-2375 (1971)
24. HAHN, H.: Zelluläre antibakterielle Immunität. *Dtsch. med. Wschr.* 99, 651-665 (1974)
25. HUBER, Ch. H. Asamer, H. Huber, H. Wigzell, H. Braunsteiner: Zur funktionellen Differenzierung lymphatischer Zellen: Lymphozyten mit Immunglobulindeterminanten und Bindungsfähigkeit für Immunkomplexe bei der Maus. *Z. Ges. exp. Med.* 156, 34 (1971)
26. HUBER, H., G. Michelmayr, H. Asamer: Die Differenzierung menschlicher Blutlymphozyten mit immunologischen und autoradiographischen Methoden I. *Klin. Wschr.* 50, 503-509 (1972)
27. JONDAL, M. G. Holm, H. Wigzell: Surface markers on human T and B. lymphocytes. 1. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. *J. Exp. Med.* 136, 207 (1972)
28. KONING, J.D.de, L.J. Dooren, D.V. van Bekkum et al.: Transplantation of bone marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1, 1223 (1969)

29. KOFFLER, D., V. Agnello, R. Thoburn, H.G. Kunkel:
Systemic lupus erythematosus: Prototyp of immun
complex nephritis in man. J. Exp. Med. 134, 169
(1971)
30. LAY, W.H., V. Nussenzweig: Rezeptors for complement
of leukocytes. J. Exp. Med. 128, 991 (1968)
31. LAY, W.H., N.F. Mendes, C. Bianco, V. Nussenzweig:
Binding of sheep red blood cells to a large popu-
lation of human lymphocytes. Nature 230, 531 (1971)
32. LEMMEL, E., M., M.D. Cooper, R.A. Good: Neonatal thy-
mectomy and the antibody response to sheep erythro-
cytes in mice. Int. Arch. Allergy 41, 873-882 (1971)
33. LEMMEL, E.M.: Studien über den Wirkungstyp immunsuppressi-
ver Substanzen. Habilitationsschrift, Johannes-Guten-
berg Universität Mainz (1973)
34. LERNER, R.A., F.J. Dixon: The induction of acute glomeru-
lonephritis in rabbits with soluble antigens isolated
from normal homologous and autologous urine. J. Immunology
100, 1277 (1968)
35. MANNIK, M., W.P. Arend: Fate of performed immune complexes
in rabbits and rhesus monkeys. J. Exp. Med. 134, 19
(1971)
36. McCLUSKEY, R.T. : The value of Immunofluorescence in the
Study of Renal Disease. J. exp. Med. 134, 242 (1971)
37. MILLER, J.F.A.P., G.F. Mitchell: Cell to cell interaction
in the immune response. I. Hemolysin-forming cells in
neonatally thymectomized mice reconstituted with thymus
or thoracic duct lymphocytes. J. exp. Med. 128, 801-820
(1968)
38. MILLER, J.F.A.P.: Der Thymus in der Immunität. Paul-
Ehrlich-Preis Vortrag (1974)
39. MITCHELL, G.F., J.F.A.P. Miller: Cell to cell interaction
in the immune response. II. The source of hemolysin-
forming cells in irradiated mice given bone marrow and
thymus or thoracic duct lymphocytes. J. exp. Med. 128,
821-837 (1968)

40. MOSCATELLI, P. et al: Immunglobulins on the surface of lymphocytes, their distribution in cord blood, newborns and infants affected by transient hypogammaglobulineamia. *Helv. paediat. Acta* 28, 553-558 (1973)
41. NELSON, D.H., A.A. Sandberg, J.G. Palmer, et al.: Blood levels of 17-hydroxycorticoids following the administration of adrenal steroids and their relation to levels of circulating leucocytes. *J. Clin. Invest.* 31, 843 (1952)
42. NUSSENZWEIG, V.: Complement-Rezeptor Lymphocytes. *J. Exp. Med.* 128, 991-1009 (1968)
43. NUSSENZWEIG, V.: Complement-Rezeptor Lymphocytes (Summary einer Arbeit aus *J. Exp. Med.* 128, 991-1009 (1968)) *American J. Pathol.* 65, 479-480 (1971)
44. PAPAMICHAIL, M., J.C. Brown, E.J. Holborow: Immunglobulins on the surface of human lymphocytes. *Lancet* 2, 850 - 852 (1971)
45. PAPAMICHAIL, M., E.J. Holborow, H.J. Keith, H.L.F. Currey: Subpopulations of human peripheral blood lymphocytes distinguished by combined rosette-formation and membrane immunfluorescence. *Lancet* 8, 64 (1972)
46. PARASKEVAS, F., S. T. Lee, L.G. Israels: Absence of y-globulin receptors on mouse plasmacytoma cells. *Nature* 227, 395 (1970)
47. PERNEIS, B., L. Forni, L. Amante: Immunglobulin spots on the surface of rabbit lymphocytes. *J. Exp. Med.* 132, 1001 (1970)
48. POLLACK et al.: Identification of human B and T lymphocytes by scanning electron mikroskopy. *J. Exp. Med.* 138, 607-624 (1973)
49. RABELLINO, E., S. Colon, H.M. Grey, E.R. Unanue: Immunglobulins on the surface of lymphocytes. 1. Distribution and quantitation. *J. Exp. Med.* 133, 156 (1971)

50. RAFF, M.C.: Two distinct populations of peripheral lymphocytes in mice. Distinguishable by immunofluorescence. *Immunology* 19, 657 (1970a)
51. REITZ, M.: Transformation von menschlichen Lymphozyten durch den Wirkstoff Phytohemagglutinin - Diplomarbeit Johannes Gutenberg Universität Mainz (1974)
52. SCHULTE-WISSERMANN, H., E.M. Lemmel, W. Opferkruch et al.: Immunmangelsyndrom mit Dysgammaglobulinaemie und lymphatischer Hyperplasie. *Helv. paediat. Acta* 28, 569 - 581 (1973)
53. SCHULTE-WISSERMANN, H., E.M. Lemmel, M. Reitz et al.: Untersuchung zur zellulären Reaktivität an Patienten mit nephrotischem Syndrom und Glomerulonephritis in verschiedenen Krankheitsstadien. Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde in Hamburg 9.9.74
54. SEILER, F.R., H.H. Sedlacek, E.J. Kanzy, W. Lang: Über die Brauchbarkeit immunologischer Nachweismethoden zur Differenzierung funktionell verschiedener Lymphozyten: Spontanrosetten, Komplementrezeptor-Rosetten und Immunglobulinrezeptoren. *Behring Inst. Mitt.* 52, 26-72 (1972)
55. SERCARZ, E., A.H. Coons: The exhaustion of specific antibody producing capacity during a secondary response. In: *Mechanisms of Immunological Tolerance*. (Eds.) M. Hasek, A. Lengerova, M. Vojtiskova, Publ. House Czechoslov. Akad. Sci., Prague (1962), pp. 73-83.
56. SMITH, J.L., D.C. Cowling, C.R. Barker: Response of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia to plant mitogens. *Lancet* 1, 229-233 (1972)
57. STERZEL, J.: Inhibition of the inductive phase of antibody formation by 6-mercaptopurine examined by the transfer of isolated cells. *Nature* 185, 256-257 (1960)
58. STRAUB, E.: I. Zum nephrotischen Syndrom im Kindesalter: II. Zur akuten (diffusen proliferativen) Glomerulonephritis im Kindesalter. *Arzteblatt von Rheinland-Pfalz* 3, 181-185 (1975)

59. THEMEL, H., H. Huber: Neue Daten zur Charakterisierung der Lymphozyten bei chronischer Leukämie. Med. Klin. 70, 599-605 (1975)
60. THOENES, W.: Pathomorphologische Prinzipien und Formen der Glomerulonephritis. Mschr. Kinderheilk. 122, 728 - 740 (1974)
61. THOMAS, E.D., C.D. Buckner, R. Storb et al.: Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. Lancet 1, 284-289 (1972)
62. TILZ, Albetger, Mathois: Studien an der Oberfläche von humanen Lymphozyten. Zusammenfassung eines Vortrages auf dem Lymphozytenkongress in Erlangen 1974
63. TREPEL, F., P. Schick: Dynamik im lymphatischen Zellsystem. Med. Klin. 70, 581-590 (1975)
64. VAN FURTH, R., H.R.E. Schuit, W. Hijmans: The immunological development of the human fetus. J. exp. Med. 122, 1173 (1965)
65. WARNER, N.L., A. Szenberg, F.M. Burnet: The immunological role of different lymphoid organs in the chicken. I. Dissociation of immunological responsiveness. Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 40, 373-387 (1962)
66. WARNER, N.L.: Surface immunoglobulins on lymphoid-cells. In: Hanna, M.G.: Contemporary topics in immunology 1, 87 (1972) Plenum Press. New York. London
67. WILSON, C.B., F.J. Dixon: Quantitation of serum sickness in the rabbit. J. Exp. Med. 134, 7 (1971)
68. WILSON, J.D., G.J.V. Nossal: Identification of human T- and B-lymphocytes in normal peripheral blood and in chronic lymphocytic leukemia. Lancet 2, 788-791 (1971)
69. WYBRAN, J., M.C. Carr, H.H. Fudenberg: The human rosette-forming cell as a marker of a population of thymus derived cells. J. Clin. Invest. 51, 2537 (1972)
70. WYBRAN, I., S. Chantler, H.H. Fudenberg: Isolation of normal T-cells in chronic lymphocytic leukemia. Lancet 1, 126-129 (1973)

71. YU, D.T.Y., P.J. Clements, H.E. Paulus et al.:
Human lymphocyte subpopulations: Effect of cortico-
steroids. J. clin. Invest. 53, 563-571 (1974)

Herrn Professor Straub danke ich für die Überlassung
des Themas.

Herrn Professor Lemmel und dem Institut für Med. Mikro-
biologie in Mainz danke ich für die Möglichkeit der
Durchführung.

Frl. Stark und Herrn Reitz danke ich für wertvolle tech-
nische Hilfe.

I. LEBENS LAUF

- Am 13.12.1948 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. Ernst Schofer und seiner Ehefrau Hanna, geb. Reinecke, in Braunschweig geboren
- 1955 - 1968 Besuch von Grundschule und Gymnasium
- 1968 Abitur des mathematisch/naturwissenschaftlichen Zweiges des Theodor-Heuss-Gymnasiums in Wolfsburg
- 1968 - 1969 Biologiestudium in Göttingen
- 1969 - 1970 Zivildienst in Braunschweig und Mainz
- Seit 1970 Medizinstudium in Mainz
- 1971 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
- 1973 Ärztliche Vorprüfung
- 1975 Heirat mit Ursula Schieweg
- Nov. 1975 Gesuch um Zulassung zur ärztlichen Prüfung

